



ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Endocrine Surgery

**Сборник тезисов
II Конференции
по онкоэндокринологии
и аутоиммунным
эндокринным заболеваниям**

22-23 ноября 2023 года
Москва



Том
Volume

17

Выпуск
Issue

4

2023

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

«ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ»:

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

Эндокринная хирургия

Том 17, №4

Октябрь-Декабрь

2023

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2022

0,300

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: serg@endojournals.ru,
vanushko@hotmail.com
WEB: <https://www.surg-endojournals.ru/>

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 20.12.2023 г.
Подписано в печать 09.02.2024 г.
Формат 60Х90/8
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Издание зарегистрировано Комитетом
Российской Федерации по печати.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС7761849 от 25.05.15.

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Н.С. КУЗНЕЦОВ, д.м.н., профессор

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

И.И. ДЕДОВ, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.Э. ВАНУШКО, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

И.В. КИМ, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ, д.м.н., профессор
Г.Р. ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор
А.Ю. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, академик РАН, профессор
В.А. МИТИШ, к.м.н., доцент
П.О. РУМЯНЦЕВ, д.м.н.
И.В. СЛЕПЦОВ, д.м.н., профессор
А.Ю. ТОКМАКОВА, д.м.н.
Е.А. ТРОШИНА, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
В.В. ФАДЕЕВ, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
П.Н. РОМАЩЕНКО, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
Ю.К. АЛЕКСАНДРОВ, д.м.н., профессор
Л.П. КОТЕЛЬНИКОВА, д.м.н., профессор
И.В. МАКАРОВ, д.м.н., профессор
А.В. МЕНЬКОВ, д.м.н., доцент
В.Ю. МИХАЙЛИЧЕНКО, д.м.н., профессор
С.Н. ПАМПУТИС, д.м.н., доцент
Р.А. ЧЕРНИКОВ, д.м.н.
В.А. БЕЛОБОРОДОВ, д.м.н., профессор
А.В. ГОСТИМСКИЙ, д.м.н., профессор
С.П. ШЕВЧЕНКО, д.м.н., профессор
И.С. РОМАНОВ, д.м.н.
В.В. ПОЛЬКИН, к.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.Ж. БРЖЕЗОВСКИЙ, д.м.н., профессор (Москва);
А.Н. БУБНОВ, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);
А.В. ЕГОРОВ, д.м.н., профессор (Москва);
В.Г. ПОЛЯКОВ, академик РАН (Москва);
А.Ф. РОМАНЧИШЕН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);
С.С. ХАРНАС, д.м.н., профессор (Москва)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

«ENDOCRINE SURGERY»:

Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2022

0.300

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117292

E-mail: serg@endojournals.ru,
vanushko@hotmail.com

WEB: <https://www.surg-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

Endocrine Surgery

Vol. 17 Issue 4 October-December 2023

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

KUZNETSOV N.S., MD, PhD, professor

CHAIRMAN

DEDOV I.I., MD, PhD, academician of RAS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

VANUSHKO V.E., MD, PhD

EXECUTIVE SECRETARY

KIM I.V., MD, PhD

EDITORIAL COUNCIL

BEL'TSEVICH D.G., MD, PhD, professor
GALSTYAN G.R., MD, PhD, professor
GRIGOR'EV A.YU., MD, PhD, professor
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, professor, academician of RAS
MITISH V.A., MD, PhD, assistance professor
ROUMIANTSEV P.O., MD, PhD
SLEPTSOV I.V., MD, PhD, professor
TOKMAKOVA A.Yu., MD, PhD
TROSHINA E.A., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS
FADEYEV V.V., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS
ROMASHCHENKO P.N., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS
ALEKSANDROV Yu.K., MD, PhD, professor
KOTELNIKOVA L.P., MD, PhD, professor
MAKAROV I.V., MD, PhD, professor
MENKOV A.V., MD, PhD, assistance professor
MIKHAYLICHENKO V.Yu., MD, PhD, professor
PAMPUTIS S.N., MD, PhD, assistance professor
CHERNIKOV R.A., MD, PhD
BELOBORODOV V.A., MD, PhD, professor
GOSTIMSKII A.V., MD, PhD, professor
SHEVCHENKO S.P., MD, PhD, professor
ROMANOV I.S., MD, PhD
POLKIN V.V., MD, PhD

EDITORIAL BOARD

BRZHEZOVSKIY V.Zh., MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
BUBNOV A.N., MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
EGOROV A.V., MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
POLYAKOV V.G., MD, PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russia);
ROMANCHISHEN A.F., MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
KHARNAS S.S., MD, PhD, professor (Moscow, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ		CLINICAL LECTURE
--------------------	--	------------------

М.М. Рашитов

**МЕТОДЫ ТИРЕОИДЕКТОМИИ:
ПРИНЦИПЫ И ПОКАЗАНИЯ**

4

Rashitov M.M.

**METHODS OF THYROIDECTOMY:
PRINCIPLES AND INDICATIONS**

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ		ORIGINAL STUDY
---------------------------	--	----------------

Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, А.С. Теплова,
И.Д. Гурова, В.Э. Баирова

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА,
ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С СИНДРОМОМ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

13

Demidova T.Y., Lobanova K.G., Teplova A.S., Gurova I.D.,
Bairova V.E.

**CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF
PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND DIABETIC FOOT
SYNDROME**

ЭНДОКРИННАЯ ОНКОЛОГИЯ		ENDOCRINE ONCOLOGY
-----------------------	--	--------------------

**СБОРНИК ТЕЗИСОВ II КОНФЕРЕНЦИИ
ПО ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ И АУТОИММУННЫМ
ЭНДОКРИННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ**

21

**ABSTRACT BOOK OF THE II CONFERENCE
ON ONCOENDOCRINOLOGY AND AUTOIMMUNE
ENDOCRINE DISEASES**

НЕКРОЛОГ		OBITUARY
----------	--	----------

Р.А. Черников

**ПАМЯТИ БУБНОВА АЛЕКСАНДРА НИКОЛАЕВИЧА
(26.07.1939 — 18.09.2023)**

117

Chernikov R.A.

**IN MEMORY OF BUBNOV ALEXANDER NIKOLAEVICH
(26.07.1939 — 18.09.2023)**



МЕТОДЫ ТИРЕОИДЕКТОМИИ: ПРИНЦИПЫ И ПОКАЗАНИЯ

© М.М. Рашитов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии
им. академика Ё.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

В данной лекции представлены 3 метода тиреоидэктомии. Наиболее распространенный и актуальный — метод экстрафасциальной тиреоидэктомии (1), исторический метод субкапсулярной тиреоидэктомии (2) и комбинированный метод экстрафасциальной и субфасциальной тиреоидэктомии (3). Каждый из них используется в повседневной практике и имеет свои показания к использованию. Методы тиреоидэктомии представлены с детальным и последовательным описанием шагов. В описании методики операции определена этапность. Представленные три метода тиреоидэктомии являются систематизированием существующих широко используемых хирургических методов операции при различных заболеваниях щитовидной железы. По нашему мнению, данный систематизированный пошаговый подход к тиреоидэктомии с учетом особенностей патологии щитовидной железы может улучшить стандарты лечения, исходы операции и обучение хирургов в области хирургии щитовидной железы (ЩЖ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоидэктомия; методы; этапы.

METHODS OF THYROIDECTOMY: PRINCIPLES AND INDICATIONS

© Murodjon M. Rashitov

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova,
Tashkent, Uzbekistan

This lecture presents 3 methods of thyroidectomy; the most common and widely used thyroidectomy method, i.e. the extrafascial thyroidectomy method (1), the historical subcapsular thyroidectomy method (2) and the combined extrafascial and subfascial thyroidectomy methods (3). Each of these methods is used in everyday practice and have their own indications for use. The methods are presented with a detailed description of the steps. In the description of the technique of the operation, we determined the stages. The presented three methods of thyroidectomy are a systematization of the existing widely used surgical methods of operation for various diseases of the thyroid gland. In our opinion, this systematic step-by-step approach to thyroidectomy, taking into account the characteristics of thyroid pathology, can improve the standards of treatment, surgical outcomes and training of surgeons in the field of thyroid surgery.

KEYWORDS: thyroidectomy; methods; stages.

За прошедшие столетия методика тиреоидэктомии непрерывно совершенствовалась и существенно изменилась, начиная с первых операций в прошлые столетия до современных высокотехнологических. Это основано на достижениях науки и техники, накоплении опыта и совершенствовании техники тиреоидэктомии.

Известно, что всякая хирургическая операция предполагает устранение недуга, который невозможно вылечить иным путем. Операция должна проводиться с минимальными осложнениями и максимальным улучшением или хотя бы сохранением качества жизни пациента.

Начиная с проведения первых хирургических операций на щитовидной железе в XIX веке до современной экстрафасциальной методики операции приоритеты в отношении этих показателей, то есть послеоперационных осложнений и улучшения качества жизни, также совершенствовались.

В начале XIX века первые хирургические операции на щитовидной железе сопровождались высокой

частотой послеоперационных осложнений, таких как интра- и послеоперационные кровотечения, двусторонние парезы возвратных гортанных нервов (ВГН), постоянные формы тетании, тиреотоксические кризы, сепсис и высокая послеоперационная летальность. Показатель послеоперационного паралича ВГН достигал 36%, больные часто умирали от тиреотоксического криза, общая послеоперационная смертность достигала 40% [1, 2, 3]. В 1895 г. Т. Кохер улучшил технику операции, называя ее капсулярной диссекцией, при которой смог добиться снижения послеоперационных осложнений до 1%. За эти достижения он был удостоен Нобелевской премии [1, 24]. В то же время Т. Кохер наблюдал высокую частоту хронической асфиксии и гипокальциемию у своих больных после тотальной тиреоидэктомии.

Т. Данхил в 1911 г. сообщил о своих улучшенных результатах, предлагая одноименную операцию — субтотальную тиреоидэктомию по Данхилу, которая до 1960–1970 г. оставалась основным методом операции

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

при диффузном токсическом зобе и многоузловом доброкачественном зобе во многих странах [4, 5]. В те времена тотальная тиреоидэктомия проводилась только у больных раком щитовидной железы. Существуют различные модификации субтотальной тиреоидэктомии, которые были предложены различными авторами [6–8]. Общей целью для всех модификаций субтотальной тиреоидэктомии является снижение частоты послеоперационного пареза ВГН, гипопаратиреоза, сохранение некоторого объема функционирующей ткани при ДТЗ. Но оставление ткани ЩЖ было сопряжено с рецидивом заболевания до 5% при ДТЗ и до 25% при многоузловом доброкачественном зобе [9]. Нефункционирование культуры ЩЖ после субтотальной тиреоидэктомии при ДТЗ достигало 72% [10].

Начиная с 1970 г., тотальная тиреоидэктомия стала стандартным методом операции при лечении ДТЗ, многоузлового доброкачественного зоба, рака щитовидной железы, за исключением некоторых форм микрокарцином и минимально инвазивной формы фолликулярной карциномы щитовидной железы во многих странах мира [11, 12, 19–23].

На сегодняшний день большинство хирургов проводят тотальную тиреоидэктомию, используя современную экстафасциальную методику тиреоидэктомии с тщательной визуализацией и сохранением всех важных анатомических структур в области щитовидной железы (ВГН, паращитовидные железы и другие), которая позволяет предупредить практически все вышеотмеченные осложнения и заметно улучшить качество жизни больных.

Несмотря на значительные успехи в области хирургии щитовидной железы, на сегодняшний день остаются некоторые нерешенные вопросы. Один из них — это послеоперационный гипопаратиреоз, связанный с тщательной мобилизацией и сохранением ножки паращитовидной железы. Известно, что тщательное выделение и сохранение ножки ПЩЖ иногда может быть трудоемким и долгим процессом, особенно если она находится высоко и медиально на поверхности ЩЖ. Обычно если признаки жизнеспособности ПЩЖ (цвет, целостность, тест со скальпелем и др.) не утрачены, то она сохраняет свою функциональность после операции, при этом нет необходимости трансплантировать ПЩЖ. Однако такое выделение ПЩЖ не гарантирует ее жизнеспособность из-за возможности развития отека ножки, инфаркта сосуда ПЩЖ и других причин после операции. К счастью, такие осложнения возникают редко и в основном — при тотальной тиреоидэктомии. В подобных ситуациях считаем целесообразным трансплантацию одной из наиболее пораженных ПЩЖ в толщу грудинно-ключично-сосцевидной мышцы в измельченном виде. Данная процедура может гарантированно предупредить развитие перманентной формы послеоперационного гипопаратиреоза, хотя частота транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза может немного увеличиться [13, 14].

Вторая проблема — это парез ВГН, связанного с выделением нерва в процессе операции, что вызывает нарушение кровоснабжения и нейропраксию нерва. Обычно эти осложнения носят транзиторный характер, но у определенной группы больных он может перейти в перманентную форму [15, 16]. По нашему мнению, это

можно предупредить. Так, если визуализация и выделение нерва успешно осуществлена в области связки Берри (место наиболее высокого риска повреждения ВГН), то нет необходимости его выделения на всем его протяжении, при условии, что это не является частью операции (центральная лимфатическая диссекция и другие). Безусловно, подобные рекомендации не могут быть универсальными и имеют субъективный характер. Каждый хирург строит собственный план операции, основываясь на знаниях и своем опыте.

Современная экстафасциальная методика тиреоидэктомии также осуществляется различными эндовидеохирургическими методами, традиционным методом с использованием энергетических устройств (Harmonic, LigaSure и др.) и комбинированными методами. Эти методы хорошо описаны в литературе и не входят в задачи настоящей публикации [17, 18].

Принципы традиционной экстафасциальной методики тиреоидэктомии хорошо известны. Хотя имеются современные работы, которые отличаются от нее [19–23]. К ним можно отнести тиреоидэктомию, которая начинается с пересечения перешейки ЩЖ и выделения ВГН в процессе отделения доли ЩЖ от трахеи, и другие модификации данного метода.

В литературе описаны модификации и большое количество полезных маневров, которые могут помочь в успешном выполнении современной и традиционной тиреоидэктомии с хорошими результатами. В рамках настоящей работы мы не ставим целью обзор методов тиреоидэктомии и их результатов. Мы хотим познакомить читателя с принципами современной и традиционной тиреоидэктомии и определить условные шаги операции, которые, на наш взгляд, могут облегчить понимание этих принципов и, следовательно, улучшить результаты обучения специалистов и лечения больных. Также мы приводим альтернативные методы тиреоидэктомии при невозможности проведения традиционной современной экстафасциальной методики тиреоидэктомии.

Выбор техники любой хирургической операции основывается на особенностях заболевания, опыта и предпочтений хирурга. Техника тиреоидэктомии достаточно хорошо изучена многими исследователями [24–29]. В настоящее время операции на щитовидной железе проводятся общими хирургами, ЛОР-специалистами, эндокринными хирургами и онкологами [30–38]. Множество полезных приемов были предложены для облегчения их работы. Несмотря на то, что техника тиреоидэктомии достаточно хорошо описана, различия в методах хирургов разных специальностей продолжает существовать. Разработка высокоэффективного, безопасного и детального алгоритма хирургического вмешательства на щитовидной железе является залогом успешной операции с низким риском осложнений.

Однако до настоящего времени общепринятого алгоритма с детализацией хирургического «маршрута» при операциях на ЩЖ не было. Большинство специалистов описывают только общие принципы тиреоидэктомии, которые с практической точки зрения часто недостаточно информативны. Поэтапный или пошаговый подход к тиреоидэктомии может улучшить стандарты лечения и результаты операции, а также качество обучения молодых специалистов.

Нами проведен анализ литературы и собственного опыта, основанного на сотрудничестве с различными школами эндокринной хирургии мира, такими как Франция (профессор Чарлз Пруа, 1999 г.), Австрия (профессор Бруно Нидерле, 2002, 2004 гг.), Япония (профессор Такахиро Окамото, 2010 г.), Южная Корея (профессор Пэк Нум Сон, 2016 г.), США (профессор Дэвид Макенени, профессор Питер Нордзай, 2018 г.) по особенностям техники проведения тиреоидэктомии при различных заболеваниях ЩЖ.

Большой вклад в изучение топографо-анатомических особенностей ЩЖ и соединительно-тканых структур, фиксирующих ЩЖ, внесли ученые России, которые, несомненно, играют важную роль в области хирургического лечения заболеваний ЩЖ [31, 38, 39].

Существуют различные методы хирургического лечения заболеваний ЩЖ. Согласно принципиальным различиям этих операций, они подразделяются на две группы. Первая группа — наиболее актуальная и широко используемая методика — экстафасциальная тиреоидэктомия (ЭТ), то есть с предварительным выделением возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез, а также вторая группа — субфасциальная тиреоидэктомия (СТ), то есть операция на щитовидной железе без предварительного выделения возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез. Вторая методика имеет больше исторический характер. Она широко использовалась в республиках бывшего СССР и в некоторой степени применяется до сегодняшнего дня в странах СНГ.

Частота ранних послеоперационных осложнений при этих способах операций варьирует и напрямую связана с особенностями патологического процесса ЩЖ и опытом оперирующего хирурга. Согласно литературным данным, могут быть ранние послеоперационные осложнения тиреоидэктомии, такие как временный и постоянный гипопаратиреоз, временный парез ВГН, постоянный паралич ВГН и кровотечение. Гипотиреоз на сегодняшний день не рассматривается как осложнение тиреоидэктомии и является естественным исходом операции.

Согласно различным авторам, при ЭТ могут наблюдаться временный гипопаратиреоз 20–70%, постоянный гипопаратиреоз менее 0,1%, временный парез ВГН менее 1%, постоянный паралич ВГН менее 0,1%, кровотечение менее 1% [37–40].

При СТ могут наблюдаться временный гипопаратиреоз 2–4%, постоянный гипопаратиреоз менее 1%, временный парез ВГН между 1–23%, постоянный паралич ВГН менее 1–5%, кровотечение менее 1% [40–43].

Как видно, недостатками данных методов является то, что частота временного гипопаратиреоза может достигать 20–70% при ЭТ, а временный парез ВГН между 1–23% при СТ. Это объясняется тем, что при тщательном выделении ВГН и паращитовидных желез при выполнении ЭТ часто отмечается отек и нарушение кровообращения в мелких сосудах ПЩЖ. Нередко при невозможности сохранить сосуды и возникновении признаков ишемизации паращитовидной железы приходится удалять и трансплантировать ее в толщу грудинно-ключично-сосцевидной мышцы. Это неизбежно приводит к временному гипопаратиреозу. Согласно мнению авторов, причиной возникновения пареза ВГН при СТ является отсутствие визуального контроля ВГН во время операции.

Преимуществом ЭТ является то, что частота пареза ВГН низкая, из-за возможности визуального контроля последнего в процессе операции. Преимуществом СТ является то, что частота временного гипопаратиреоза низкая за счет низведения паращитовидных желез вместе с капсулой щитовидной железы в процессе операции. Это позволяет лучше сохранить сосудистую ножку паращитовидной железы практически в интактном состоянии. Необходимо отметить, что возникновение осложнений тиреоидэктомии, как и всех других хирургических операций, в значительной степени зависит от опыта оперирующего хирурга.

Известно, что целью выделения возвратных гортанных нервов при ЭТ, паращитовидных желез во время операции является сохранение их целостности и выполнение хирургической операции в достаточном объеме, то есть с точки зрения чистоты резекции (аблативности). Однако это неизбежно приводит к удлинению времени хирургической операции, а также может повысить риск ятрогенного повреждения возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез в процессе их выделения. Это особенно актуально при выполнении операции у больных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит), когда фиброзно-склеротический процесс щитовидной железы может приводить к спаечной адгезии возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез к щитовидной железе. В результате резко повышается риск повреждения возвратных гортанных нервов, паращитовидных желез, кровотечения в процессе их выделения или выделения этих структур становится невозможным. Кроме того, у больных, имеющих злокачественные новообразования ЩЖ с прорастанием в окружающие ткани, выделение возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез часто становится затруднительным и иногда невозможным. Существует также категория больных с простым узловым зобом, с кистообразованиями, аденоматозным зобом или другими доброкачественными образованиями щитовидной железы, когда выделение возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез осуществляется относительно легко по причине анатомических особенностей последних.

Эти факторы указывают на необходимость разработки эффективных и безопасных стандартов хирургических операций на щитовидной железе с и без выделения возвратных гортанных нервов, паращитовидных желез, отвечающих всем требованиям современной хирургии с низким уровнем осложнений.

Основываясь на вышесказанном, собственном клиническом опыте и в зависимости от вида заболеваний щитовидной железы, мы предлагаем использовать различные методы тиреоидэктомии. В данной лекции для практического хирурга представлены 3 различных метода тиреоидэктомии с описанием этапов операции, основанных на поэтапном рассечении соединительно-тканых структур, фиксирующих щитовидную железу.

Систематизированный поэтапный подход техники тиреоидэктомии позволит лучше понять топографо-анатомические особенности ЩЖ и может служить пособием как для начинающих хирургов, так и для опытных при выборе наиболее безопасного и эффективного метода операции.

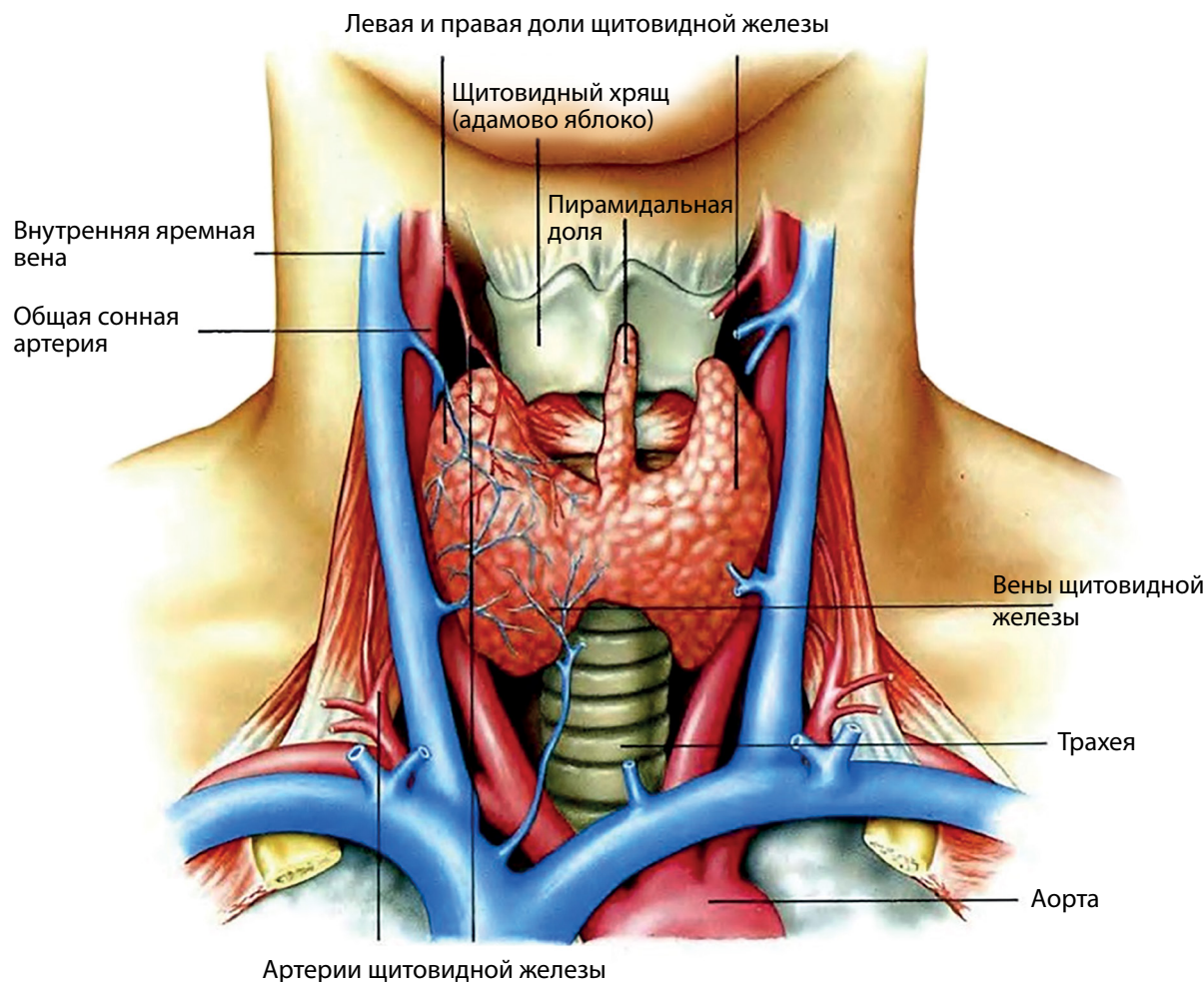


Рисунок 1. Топографо-анатомические особенности щитовидной железы.

ЦЕЛЬ

Оптимизировать алгоритм техники тиреоидэктомии, основанной на поэтапной мобилизации соединительно-тканых структур, фиксирующих щитовидную железу. Систематизация имеющихся технических приемов и определение этапов при выполнении тиреоидэктомии в зависимости от особенностей заболеваний щитовидной железы.

Для того чтобы четко представлять предлагаемые методы операции, необходимо знать топографо-анатомические особенности щитовидной железы (рис. 1). Щитовидная железа находится внутри 4 фасции шеи, которая имеет париетальный и висцеральный листки. За париетальным листком 4-й фасции шеи лежит *spatium previscerale*, ограниченное сзади висцеральным листком 4-й фасции [43]. Висцеральный листок образует фасциальную, или наружную, капсулу щитовидной железы, окружая ее со всех сторон. Под фасциальной капсулой находится слой рыхлой клетчатки, окружающей железу, через которую к ней подходят сосуды и нервы. Фасциальная капсула не имеет тесной связи с железой, поэтому после ее рассечения можно перемещать (мобилизовать) доли ЩЖ. Щитовидная железа имеет еще одну капсулу — фиброзную, *capsula fibrosa*, или внутреннюю (собственную). Эта капсула тесно связана с паренхимой железы, отдавая внутрь перегородки. Между фасциальной и фиброзной капсулами

на задней поверхности ЩЖ располагаются паращитовидные железы.

Задневнутренние поверхности боковых долей ЩЖ прилежат к гортани, трахее, трахеопищеводной борозде, а также к пищеводу, в связи с чем при увеличении боковых долей щитовидной железы возможно его сдавливание. В промежутке между трахеей и пищеводом справа и по передней стенке пищевода слева поднимаются к перстнещитовидной связке возвратные гортанные нервы. Эти нервы, в отличие от паращитовидных желез, лежат вне фасциальной капсулы щитовидной железы.

Поэтому, во время проведения операции на щитовидной железе, для того чтобы сохранить паращитовидные железы, необходимо мобилизовать и/или спустить их вместе с наружной капсулой с поверхности собственной капсулы щитовидной железы. Тогда как, для того чтобы предупредить повреждение ВГН, необходимо либо выделить его на протяжении, либо проводить резекцию щитовидной железы на уровне субкапсулярной зоны, то есть пространства между висцеральным листком 4 фасции и фиброзной (собственной) капсулы щитовидной железы.

Различают три вида техники тиреоидэктомии

1. Стандартизированный пошаговый метод тиреоидэктомии. Метод экстафасциальной тиреоидэктомии.
2. Метод субкапсулярной тиреоидэктомии.
3. Комбинированный метод экстафасциальной и субфасциальной тиреоидэктомии.

1. Стандартизированный пошаговый метод тиреоидэктомии. Метод экстафасциальной тиреоидэктомии

Данный метод является наиболее распространенным во многих странах мира и может быть использован при операциях практически всех видов заболеваний щитовидной железы. Он считается стандартным методом тиреоидэктомии в международной клинической практике.

Можно выделить 5 этапов в данном способе тиреоидэктомии:

- на 1 этапе выполняют разрез кожи по Кохеру, доступ к щитовидной железе, мобилизацию доли ЩЖ медиально с пересечением средней вены ЩЖ (вены Кохера) при ее наличии;
- на 2 этапе выполняют диссекцию передней подвешивающей связки между верхнемедиальной частью доли ЩЖ и перстневидным, а также щитовидным хрящами с перевязкой и пересечением верхней щитовидной артерии и вены, а также их ветвей у верхнего полюса ЩЖ, при этом доля ЩЖ отводится латерально и вниз для лучшего обзора бессосудистой зоны Рива между долей ЩЖ и щитовидным хрящом;
- на 3 этапе выполняют перевязку и пересечение ветвей нижней щитовидной артерии ближе к ЩЖ с сохранением возвратного гортанного нерва, верхних и нижних паращитовидных желез (ВПЩ, НПЩ), долю ЩЖ с освобожденным верхним полюсом отводят вверх и медиально, создавая некоторое натяжение в латеральной поверхности ЩЖ;
- на 4 этапе выполняют пересечение задней подвешивающей связки (связки Берри), которая прикрепляет долю ЩЖ к перстневидному хрящу, к первому и второму кольцам трахеи, после внимательной проверки и перевязки сосудов, пересекают заднюю подвешивающую связку Берри под зрительным контролем ВГН;
- на 5 этапе выполняют центральную и/или боковую диссекцию лимфатических узлов шеи, если показано.

Поэтапная мобилизация и соблюдение последовательности иссечения соединительно-тканых структур, фиксирующих щитовидную железу при любых операциях на данном органе, позволяет облегчить проведение операции и минимизировать риск операционных осложнений.

В данном методе операции перевязка и пересечение ветвей нижней щитовидной артерии (НЩА) как можно ближе к ткани ЩЖ позволяет сохранить ветви НЩА, питающие верхние и нижние ПЩЖ. Выделение ВГН по всей его длине способствует безопасному проведению операции и предсказать риски возможных осложнений. Капсулярная диссекция сосудов, соблюдение дистанции от ВГН у больных с хроническими воспалительными заболеваниями ЩЖ (ДТЗ, АИТ) могут предупредить ятрогенный парез ВГН.

Метод поясняется иллюстрациями, приведенными на рисунке 2, где на рисунке 2А показан шаг 1 — доступ к ЩЖ и мобилизация доли ЩЖ с перевязкой медиальной вены ЩЖ (вены Кохера); на рисунке 2Б — шаг 2 — диссекция передней подвешивающей связки, находящейся между верхнемедиальной частью доли ЩЖ и перстневидным и щитовидным хрящами с перевязкой и пересечением верхней щитовидной артерии и вены, а также их ветвей у верхнего полюса ЩЖ; на рисунке 2В — шаг 3 — перевязка и пересечение ветвей нижней щитовидной артерии с сохранением ВГН, верхних и нижних паращи-

товидных желез (ВПЩ, НПЩ); на рисунке 2Г — шаг 4 — пересечение задней подвешивающей связки (связки Берри), который прикрепляет долю ЩЖ к перстневидному хрящу, к первому и второму кольцам трахеи; на рисунке 2Д — шаг 5 — центральная и/или боковая диссекция лимфатических узлов шеи, если показано.

2. Метод субкапсулярной тиреоидэктомии

Данный способ операции выполняется обычно без предварительного выделения ВГН и паращитовидных желез с сохранением их интактности с помощью удаления ЩЖ субкапсулярным способом. Данный метод операции может проводиться при различных заболеваниях ЩЖ, особенно при наличии технических трудностей выделения ВГН, при больших и спаянных зобах, а также при одиночных узлах ЩЖ, когда нет необходимости выделения ВГН и ПЩЖ.

Можно выделить 6 этапов в данном методе тиреоидэктомии:

- на 1 этапе выполняют доступ к щитовидной железе стандартным разрезом на шее по Кохеру с или без пересечения плоских мышц шеи (грудинно-подъязычной и грудинно-щитовидной мышц);
- на 2 этапе выполняют пересечение тиреотимической связки, обнажение трахеи у нижнего полюса ЩЖ путем пересечения тиреотимической связки и сосудов, проходящих в ней, — непарной щитовидной артерии (НПЩА) и нижней щитовидной вены (НЩВ), технику пресечения ткани и сосудов щитовидной железы осуществляют между двумя зажимами Кохера, которые на данном и последующем этапах не снимают и используют в качестве держалок, гемостаза, тракции и контртракции ЩЖ, при необходимости сосуды перевязывают;
- на 3 этапе проводится пересечение перешейки ЩЖ вдоль трахеи с обнажением последней;
- на 4 этапе выполняется субкапсулярная резекция задней поверхности ЩЖ по поверхности трахеи, пересечение задней подвешивающей связки (связки Берри), которая прикрепляет долю ЩЖ к перстневидному хрящу, к первому и второму кольцам трахеи;
- на 5 этапе выполняют мобилизацию доли ЩЖ путем субкапсулярного пересечения ветвей нижней щитовидной артерии (НЩА), средней щитовидной вены (СЩВ) и верхней щитовидной артерии (ВЩА) и верхней щитовидной вены (ВЩВ) поэтапно на нижней, боковой и верхней поверхностях доли ЩЖ соответственно и низведение их с висцеральным листком 4-й фасции шеи с сохранением интактности ПЩЖ;
- на 6 этапе производят удаление мобилизованной доли ЩЖ, гемостаз путем перевязки сосудов в зажимах, удаление противоположенной доли осуществляется идентичным методом.

Основным условием для технически правильной и предельно чистой резекции ЩЖ без нарушения целостности ВГН и ПЩЖ является выполнение субкапсулярной тиреоидэктомии, при котором резекция ЩЖ проводится строго по внутренней поверхности висцерального листка четвертой фасции шеи, которая окружает собственную фиброзную капсулу щитовидной железы со всех сторон. Данный способ позволяет осуществлять максимально безопасную и предельно полноценную резекцию ЩЖ с сохранением всех паращитовидных желез и созданием безопасной

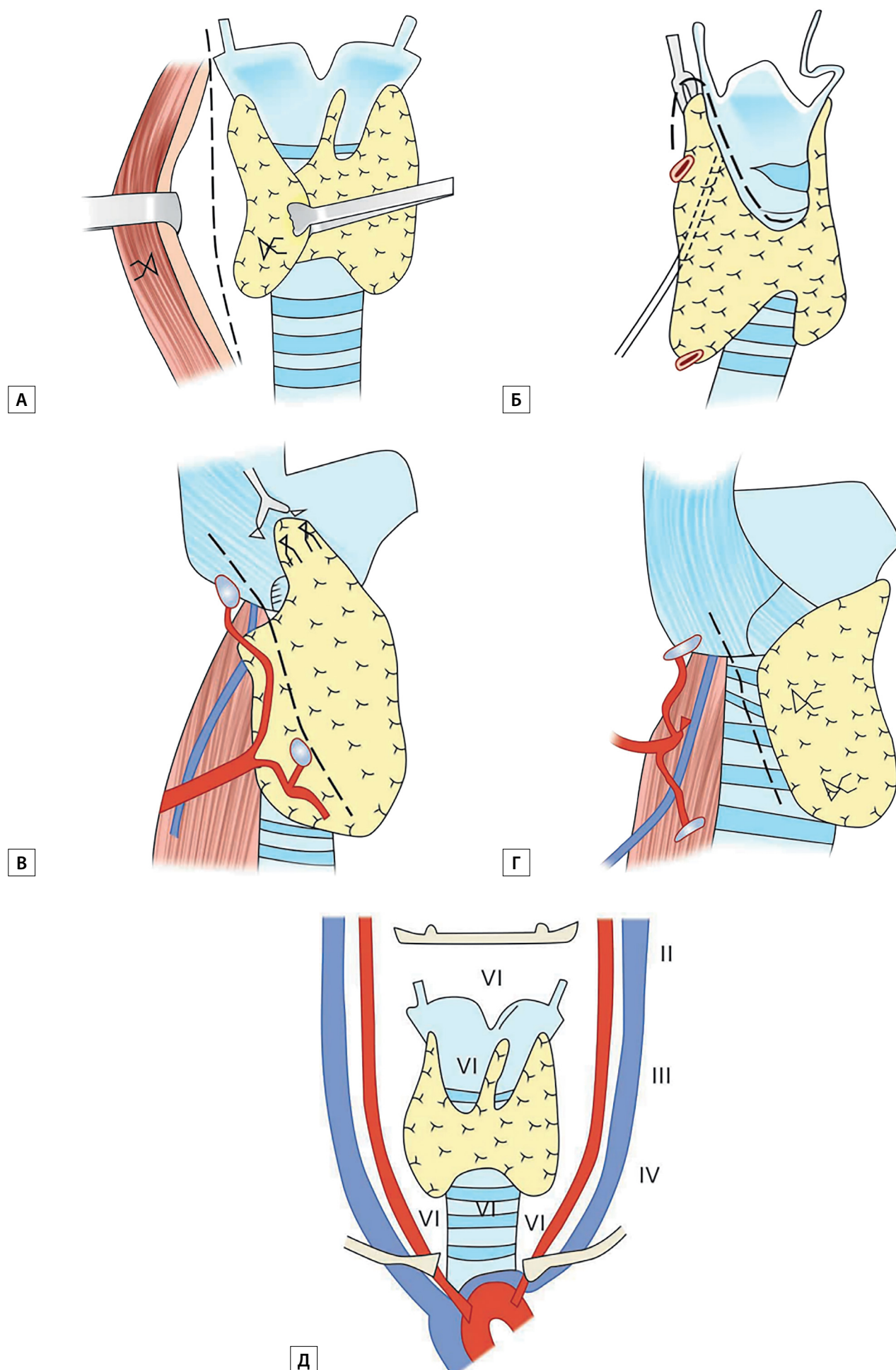


Рисунок 2. Стандартизированный пошаговый метод тиреоидэктомии.

дистанции с ВГН, облегчить проведение операции и минимизировать риск операционных осложнений.

Перевязка и пересечение тиреотимической связки как можно ближе к ткани ЩЖ позволяет перевязать непарную безымянную артерию (*arteria thyreoidea ima*) отходящей от дуги аорты, которая наблюдается у 10–20% пациентов, сохранить нижние паращитовидные железы (ПЩЖ). Наложенные проксимальные кровоостанавливающие зажимы служат в качестве держалок для дальнейшей мобилизации и удаления доли ЩЖ. После пересечения перешейка ЩЖ вдоль трахеи с обнажением последней открывается плоскость висцерального листка четвертой фасции шеи, покрывающая ЩЖ, который служит ориентиром для выполнения субкапсулярной тиреоидэктомии на задней поверхности железы. Это значительно облегчает мобилизацию ЩЖ. По передне-боковой поверхности железы также производят субкапсулярную мобилизацию щитовидной железы с низведением паращитовидных желез и ветвей сосудов соответствующей области, то есть нижней и верхней щитовидных артерий. При этом важно отметить, что кровоостанавливающие зажимы, наложенные на щитовидную железу, временно не снимают, они служат в качестве держалок для мобилизации и тракции щитовидной железы. Залогом успеха является то, что резекцию осуществляют строго по внутренней поверхности висцерального листка 4-й фасции шеи. Это позволяет выполнить безопасную и предельно чистую тотальную тиреоидэктомию. Кроме того, при такой операции ВГН остается вне зоны операции, следовательно, сохраняется интактность нервов. Наложение зажимов строго субкапсулярно сохраняет ветви сосудов щитовидных артерий, питающих паращитовидные железы. Следовательно, кровоснабжение паращитовидных желез сохраняется, что предупреждает послеоперационный гипопаратиреоз.

Таким образом, данная шестишаговая техника субкапсулярной тиреоидэктомии является эффективным и безопасным поэтапным способом операции, которая выполняется без предварительного выделения возвратных гортанных нервов (ВГН) и паращитовидных желез (ПЩЖ). Данный поэтапный субкапсулярный подход к тиреоидэктомии может улучшить стандарты лечения, исходы операции и обучение хирургов в области хирургии щитовидной железы.

Правильное и методичное выполнение операции на щитовидной железе без предварительного выделения ВГН и ПЩЖ позволяет в первую очередь минимизировать риск ятрогенных осложнений тиреоидэктомии, снизить трудоемкость проведения операций за счет отсутствия необходимости выделения ВГН и ПЩЖ. Следовательно, снижаются финансовые расходы на операцию из-за уменьшения ее продолжительности. Эти факторы положительно сказываются на исходе операции.

3. Комбинированный метод экстафасциальной и субфасциальной тиреоидэктомии

Известно, что в клинической практике встречаются случаи, когда опухоль щитовидной железы находится в одной из долей железы с выраженным прорастанием в окружающие ткани, при котором вторая доля практически интактна или изменена незначительно. Также встречаются случаи, когда вероятность повреждения возвратного гортанного нерва с одной стороны очень высока

по разным причинам или уже повреждена в процессе операции, и необходимость сохранения ВГН с другой стороны становится архиважной для того, чтобы предупредить развитие острой дыхательной недостаточности и наложить трахеостому. Так как с одним нормально функционирующим ВГН можно сохранить адекватное дыхание, хотя фонация при этом нарушается. Подобные случаи в основном встречаются при злокачественном поражении щитовидной железы, а также при рецидиве хирургических заболеваний щитовидной железы.

В подобных ситуациях хирурги поступают двояко: некоторые при прорастании или повреждении ВГН с одной стороны удаляют опухоль ЩЖ с этой стороны и не проводят удаление второй доли щитовидной железы, считая это слишком рискованным в возникновении двустороннего повреждения ВГН. Другие хирурги при обнаружении повреждения или прорастания опухоли в ВГН временно приостанавливают дальнейшую мобилизацию этой доли и переходят к мобилизации противоположенной доли щитовидной железы. При успешной мобилизации и удалении второй доли с сохранением ВГН и ПЩЖ возвращаются к первой доле железы и удаляют их нередко вместе с ВГН при невозможности его сохранения, однако четкого консенсуса в таких ситуациях нет.

В таких или близких к ним ситуациях целесообразно использовать комбинированный способ тиреоидэктомии с выделением ВГН в относительно сохраненной доле щитовидной железы, то есть ЭТ и без выделения ВГН в значительно пораженной доле щитовидной железы, то есть СТ. Такой комбинированный способ тиреоидэктомии обеспечивает максимальную аблативность с минимальной частотой осложнений оперативного вмешательства.

Комбинированный метод тиреоидэктомии обладает преимуществами двух вышеупомянутых методов операции и является эффективным и безопасным, включающим в себя все этапы ЭТ и СТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, три представленных метода тиреоидэктомии являются систематизацией существующих хирургических методов операции при различных заболеваниях щитовидной железы. По нашему мнению, данный систематизированный поэтапный подход к тиреоидэктомии может улучшить стандарты лечения, исходы операции и обучение хирургов в области хирургии щитовидной железы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Автор осуществил получение и интерпретацию данных, написал статью, одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Я безгранично благодарен моим родителям и всем моим учителям, благодаря которым продолжаю их благородное дело. Низкий им всем поклон.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Welbourn RB. The history of endocrine surgery. – Greenwood Publishing Group, 1990
2. Grant CS. Presidential address: boiling water to iodine — a story of unparalleled collaboration // *Surgery*. — 2002. — Т. 132. — № 6. — С. 909–915
3. Vellar IV, Thomas OD. Peel Dunhill: pioneer thyroid surgeon // *Australian and New Zealand journal of surgery*. — 1999. — Т. 69. — № 5. — С. 375–387.
4. Reeve TS. Thyroidectomy in the treatment of thyrotoxicosis. *J. Coll. Radiol. Aust.* 1964; 8: 98
5. Reeve TS, Hales IB, Thomas ID, et al. Thyroidectomy – a clinical evaluation of the results of 331 operations. *Med. J. Aust.* 1966; 1: 202
6. Николаев О.В. Хирургия эндокринной системы. М.; 1952. [Nikolayev OV. Khirurgiya endokrinnoy sistemy. Moskva; 1952. 192 p. (In Russian).]
7. Драчипская Е.С. Хирургия щитовидной железы. Л.: Государственное издательство медицинской литературы; 1963. [Drachinskaja E.S. Khirurgiya shchitovidnoy zhelezy. Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoj literatury; 1963. (in Russian)]
8. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И. и др. Классификация операций на щитовидной железе. Киев; 2010. [Komissarenko I.V., Rybakov S.I. et al. [Klassifikatsiya operatsiy na shchitovidnoy zheleze]. Kiev; 2010. (in Russian)]
9. Reeve TS, Delbridge L, Brady P, et al. Secondary thyroidectomy: a twenty-year experience. *World journal of surgery*. 1988; 12, 449–452. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01655417>
10. Dominello A, Guinea A, Reeve TS, et al. Progressive increase in thyroid dysfunction after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *Asian Journal of Surgery*. 2000; 23(2), 131–138. doi: <https://doi.org/10.1007/s101160050021>
11. Delbridge L, Reeve TS, Khadra M, Poole AG. Total thyroidectomy: the technique of capsular dissection. *Aust N Z J Surg*. 1992; 62(2):96–99. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1992.tb00004.x>
12. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg*. 2000; 24(8):891–897. doi: <https://doi.org/10.1007/s002680010173>
13. Lo CY. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *ANZ J Surg*. 2002; 72(12):902–907. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2002.02580.x>
14. Zedenius J, Wadstrom C, Delbridge L. Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *Aust N Z J Surg*. 1999; 69(11):794–797. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1622.1999.01697.x>
15. Khadra M, Delbridge L, Reeve TS, et al. Total thyroidectomy: its role in the management of thyroid disease. *Aust N Z J Surg*. 1992; 62(2):91–95. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1992.tb00003.x>
16. Younes N, Robinson B, Delbridge L. The aetiology, investigation and management of surgical disorders of the thyroid gland. *Aust N Z J Surg*. 1996; 66(7):481–490. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1996.tb00787.x>
17. Scaroni M, von Holzen U, Nebiker U. Effectiveness of hemostatic agents in thyroid surgery for the prevention of postoperative bleeding. *Sci Rep*. 2020; 10(1):1753. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58666-4>
18. Materazzi G, Ambrosini CE, Fregoli L, et al. Prevention and management of bleeding in thyroid surgery. *Gland Surg*. 2017; 6(5):510–515. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2017.06.14>
19. Hannan SA. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. *Int J Surg*. 2006; 4(3):187–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2006.03.002>
20. Sun H, Wang X, Zheng G, et al. Comparison Between Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach (TOETVA) and Conventional Open Thyroidectomy for Patients Undergoing Total Thyroidectomy and Central Neck Dissection: A Propensity Score-Matching Analysis. *Front Oncol*. 2022; 12:856021. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.856021>
21. Jasaitis K, Midlenko A, Bekenova A, et al. Transaxillary gasless endoscopic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy: systematic review and meta-analysis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2021; 16(3):482–490. doi: <https://doi.org/10.5114/wiitm.2021.105722>
22. Choi Y, Lee JH, Kim YH, et al. Impact of postthyroidectomy scar on the quality of life of thyroid cancer patients. *Ann Dermatol*. 2014; 26(6):693–699. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.6.693>
23. Sleptsov I, Chernikov R, Pushkaruk A, et al. Tension-free thyroidectomy (TFT): initial report. *Updates Surg*. 2022; 74(6):1953–1960. doi: <https://doi.org/10.1007/s13304-022-01338-x>
24. Kocher T. Uber Kropfextirpation und ihre Folgen. *Arch Klin Chir*. 1883; 29:254–337
25. Halsted WS. The operative history of goiter. The author's operation. *Hosp Rep*. 1920; 74(10):693–694
26. Lahey FH. Routine dissection and demonstration of recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1938; 66:775–777
27. Вельяминов Н.А. Заболевания щитовидной железы и их хирургическое лечение. СПб; 1910. 87 с. [Vel'yaminov NA. Diseases of the thyroid gland and their surgical treatment. St. Petersburg; 1910. 87 p. (In Russian)]
28. Николаев О.В. К субтотальной резекции щитовидной железы. *Хирургия*. — 1951; 1:37–50. [Nikolayev OV. To subtotal resection of the thyroid gland. *Khirurgiya*. 1951; 1:37–50 (In Russian)]
29. Becker WF. Presidential address: Pioneers in thyroid surgery. *Ann Surg*. 1977; 185(5):493–504. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-197705000-00001>
30. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М.: *Практическая медицина*, 2013. 478 с. [Paches A.I. Head and neck tumors. Clinical manual. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*, 2013. 478 p. (In Russian)]
31. Романчишен А.Ф., Багатурия Г.О., Карпатский И.В. Особенности мобилизации щитовидной железы с учетом топографии ее соединительнотканых фиксирующих элементов. — *Вестник хирургии имени ИИ Грекова*. — 2009. 168(6), pp. 49–55. [Romanchyshen AF, Bagaturiya GO, Karpatsky IV. Features of mobilization of the thyroid gland taking into account the topography of its connective tissue fixation elements. *Bulletin of surgery I.I. Grekova*. 2009; 6: 49–55 (In Russian)]
32. Ismailov SI, Alimjanov NA, Babakhanov BK, et al. Long-term results after total thyroidectomy in patients with Grave's disease in Uzbekistan: retrospective study. *World J Endocr Surg*. 2011; 3(2):79–82. doi: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10002-1062>
33. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, et al. German association of endocrine surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398(3):347–375. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1057-6>
34. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1):1–133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
35. Sulibhavi A, Rubin SJ, Park J, et al. Preventative and management strategies of hypocalcemia after thyroidectomy among surgeons: an international survey study. *Am J Otolaryngol*. 2020; 41(3):102394. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102394>
36. Shaha AR. Revision thyroid surgery — technical considerations. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008; 41(6):1169–x. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.05.002>
37. Wilhelm SM, McHenry CR. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. *World J Surg*. 2010; 34(6):1261–1264. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0337-3>
38. Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А. Хирургическая профилактика повреждений возвратных гортанных нервов при операциях по поводу заболеваний щитовидной железы. — *Вестник хирургии имени ИИ Грекова*. — 2007, 6: 49–55. [Romanchyshen AF i Romanchyshen FA. Khirurgicheskaya profilaktika povrezhdeniy vozvratnih gortannih nervov pri operatsiyah po povodu zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy. *Bulletin of surgery I.I. Grekova*. — 2007, 6: 49–55 (In Russian)]
39. Белоконов В.И., Ковалева З.В., Старостина А.А., и др. Техника тиреоидэктомии — основа улучшения результатов лечения больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы. Мат. 25 Российского симпозиума. Самара: *Современные аспекты хирургической эндокринологии* (2015:70–76). [Belokonev VI, Starostina AA, Kovaleva ZV, et al. Tekhnika tireoidektomii-osnova uluchsheniya rezul'tatov lecheniya bol'nix s dobrokachestvennymi zabolevaniyami shchitovidnoy zhelezy. Mat. 25 Rossiyskogo simpoziuma. Samara, *Sovremennye aspekti xirurgicheskoy endokrinologii*. 2015:70–76. (In Russian)]

40. Randolph GW. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands E-Book. Elsevier Health Sciences; 2020.
41. Sinclair IS. The risk to the recurrent laryngeal nerves in thyroid and parathyroid surgery. *J R Coll Surg Edinb*. 1994; 39(4):253-257
42. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1998; 82(2):375–388
43. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учебник / Николаев А.В. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 736 с.: цв. ил. — ISBN 978-5-9704-3848-0. <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970438480.html> [Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учебник / Николаев А.В. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.—736с.:sv. ил.-ISBN978-5-9704-3848-0. <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970438480.html> (In Russian)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

***Рашитов Муроджон Мухамеджанович**, к.м.н. [Murodjon M. Rashitov, MD, PhD]; адрес: ул. Мирзо Улугбека, 56, 100125, Ташкент, Узбекистан [address: 56, str. Mirso Ulugbek, 100125, Tashkent, Uzbekistan]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9208-0455>; eLibrary SPIN: 2389-2919; email: murodrashitov@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 05.09.2022. Рукопись одобрена: 24.08.2023. Received: 05.09.2022. Accepted: 24.08.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рашитов М.М. Методы тиреоидэктомии: Принципы и показания // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 4–12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12741>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rashitov M.M. Methods of thyroidectomy: principles and indications. 2023; 17(4):4-12. *Endocrine surgery*. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12741>

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ



© Т.Ю. Демидова¹, К.Г. Лобанова¹, А.С. Теплова^{1*}, И.Д. Гурова¹, В.Э. Баирова¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных хронических заболеваний, приводящее к развитию множества осложнений, в том числе к синдрому диабетической стопы (СДС). Проблема прогрессивного увеличения численности пациентов с СДС и высокий риск ампутации в популяции пациентов с СД требует проведения исследований с целью установления факторов риска и конкретизации способов их коррекции.

ЦЕЛЬ. Изучить клинико-лабораторные характеристики пациентов центра спасения конечностей, страдающих СД 2 типа (СД2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ 729 историй болезни пациентов с СД2 центра спасения конечностей ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» с 2019 по 2020 гг. Проведен анализ анамнестических данных, клинико-лабораторных показателей, медикаментозной терапии, характера хирургического вмешательства и исхода госпитализации. Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование было включено 729 пациентов с СД2. Среди них преобладали мужчины (58%). Медиана возраста больных составила 66 [59,0; 73,0] лет. У 50,89% пациентов стаж диабета превышал 10 лет. У 53% из них имелся СДС в анамнезе, у 79,2% — диабетическая полинейропатия, у 45% ранее проводилась ампутация нижней конечности, у 24,8% — реваскуляризация сосудов нижних конечностей. Значительная часть пациентов при поступлении находилась в состоянии декомпенсации углеводного обмена. Медиана уровня тощаковой гликемии составила 9,9 ммоль/л [7,2; 13,8]. Медиана HbA_{1c} составила 7,8% [6,7; 9,1]. ИМТ и липидный профиль были оценены не у всех. В отделении был впервые поставлен диагноз СДС 224 пациентам. Среди язвенно-некротических осложнений СДС преобладала гангрена. Среди сопутствующей патологии — артериальная гипертензия (АГ). СКФ <60 мл/мин/1,73 м² имели 45,36% пациентов. По данным рентгенографии, у 27,16% пациентов (107 из 394) имелись признаки нарушения костной плотности. В отделении 113 больным провели реваскуляризацию, 372 — ампутацию нижней конечности, при этом 37 пациентам (9,95%) была проведена ампутация на уровне выше колена, а 335 (90,05%) — ниже колена. Только местное лечение среди пациентов с СДС получили 244 человека. Всего были выписаны 718 пациентов; умерли 11. Медиана продолжительности госпитализации выписанных пациентов составила 13,0 [9,0; 18,0] койко-дней, средняя длительность госпитализации умерших пациентов — 11,31±2,21 (95% ДИ 6,49–16,13) койко-дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Большая часть пациентов с СД2 и СДС имели длительную декомпенсацию углеводного обмена, дислипидемию, повышенный ИМТ, АГ. В ходе исследования был сделан вывод о важности мониторинга и коррекции факторов риска для улучшения прогноза течения заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа; синдром диабетической стопы, ампутация.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND DIABETIC FOOT SYNDROME

© Tatiana Yu. Demidova¹, Kristina G. Lobanova¹, Anna S. Teplova^{1*}, Irina D. Gurova¹, Valeria E. Bairova¹

¹Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases, leading to the development of many complications including diabetic foot syndrome (DFS). The problem of a progressive increase in the number of patients with DFS and the high risk of amputation in the population of patients with DM requires research to identify risk factors and specify ways to correct them.

AIM: To study the clinical and laboratory characteristics of patients of the limb rescue center suffering from type 2 diabetes (DM2).

MATERIALS AND METHODS: A retrospective analysis of 729 medical histories of patients with T2D hospitalized in the foot rescue department of the limb rescue center of the State Clinical Hospital named after V.P. Demikhov in the period between 2019 and 2020 was carried out. An analysis of anamnestic data, clinical and laboratory parameters, drug therapy, the nature of surgical intervention and the outcome of hospitalization was performed. The statistical analysis was carried out using STATISTICA 8.0.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: The study included 729 patients with T2D. Men dominated among patients (58%). The median of age was 66 [59.0; 73.0] years. 50.89% had experience of diabetes for more than 10 years. 53% of these patients had DFS, 79.2% had diabetic polyneuropathy, 45% had previously undergone amputation of the lower extremity, 24.8% had revascularization. A significant proportion of patients at admission had uncontrolled high level of glycemia. The median of glucose level was 9.9 mmol/l [7.2; 13.8]. Median meaning of HbA_{1c} was 7.8% [6.7; 9.1]. BMI and lipid profile were not evaluated in all patients. In the department 224 patients were diagnosed with DFS for the first time. Gangrene prevailed among the ulcerative-necrotic complications of DFS. Arterial hypertension (AH) prevailed among the concomitant pathologies. GFR <60 ml/min/1.73m² was observed in 45.36% of patients. According to X-ray data, 27.16% of patients (107 out of 394) showed signs of impaired bone density. In the department, 113 patients underwent revascularization, 372 — amputation of the lower limb, while 37 patients (9.95%) underwent amputation at the level above the knee, and 335 (90.05%) — at the level below the knee. Only 244 patients received local treatment among patients with DFS. A total of 718 patients were discharged; 11 patients died. The median duration of hospitalization of discharged patients was 13.0 [9.0; 18.0] bed days, the average duration of hospitalization of deceased patients was 11.31±2.21 (95% CI 6.49–16.13) bed days.

CONCLUSION: Most of the patients with DM2 and DFS had prolonged decompensation of carbohydrate metabolism, dyslipidemia, increased BMI, hypertension. The study concluded that it is important to monitor and correct risk factors to improve the prognosis of the disease.

KEYWORDS: type 1 diabetes; type 2 diabetes; diabetic foot syndrome; amputation.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний в мире. Число людей, страдающих СД, растет с каждым годом. По данным ВОЗ, уровень заболеваемости диабетом почти удвоился с 1980 г., во многом из-за роста таких способствующих факторов, как избыточный вес или ожирение [1]. Более того, ожидается дальнейший рост заболеваемости СД. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 г. численность пациентов с СД будет составлять 643 млн человек, а к 2045 — 784 млн [2]. СД ассоциирован с развитием грозных осложнений, влияющих на качество жизни пациента и повышающих риск преждевременной смерти [1]. Одним из них является синдром диабетической стопы (СДС), который регистрируется у 15–25% больных СД2 [3]. Инфицирование ран, развитие гангрены и язв являются частыми причинами госпитализаций пациентов с СДС. Длительно не заживающие раны стопы у таких пациентов часто приводят к ампутациям нижней конечности и инвалидизации [4]. Известно, что у пациентов с СД риск проведения ампутаций нижних конечностей значительно превышает общепопуляционный [5]. Кроме того, динамика частоты новых случаев СДС в РФ, а также частоты ампутаций нижних конечностей у пациентов с СД2 имеет тенденцию к повышению [6].

По-прежнему существует неопределенность в отношении факторов, которые увеличивают риск ампутаций у пациентов с СД [7]. В настоящее время недостаточно исследований, позволяющих оценить клинические характеристики больных с СДС. Целью данного исследования были анализ клинко-лабораторных показателей пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), госпитализированных в центр спасения конечностей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинко-лабораторных характеристик пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в центр спасения конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения

Исследование проведено в центре спасения конечностей при ГКБ им. В.П. Демикова.

Время исследования

Проведен ретроспективный анализ 902 историй болезни пациентов, госпитализированных в период с января 2019 по декабрь 2020 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование было включено 729 пациентов с СД2 (423 мужчины и 306 женщин).

Критерии включения

Критерием включения был факт госпитализации в центр спасения конечностей, а также наличие у пациента СД2.

Критерии исключения

Отсутствовали.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Способ формирования выборки — путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования

Описание дизайна исследования

- Одноцентровое.
- Наблюдательное.
- Ретроспективное.
- Одномоментное.
- Одновыборочное
- неконтролируемое.

Дизайн включения пациентов в ретроспективный анализ представлен на рисунке 1.

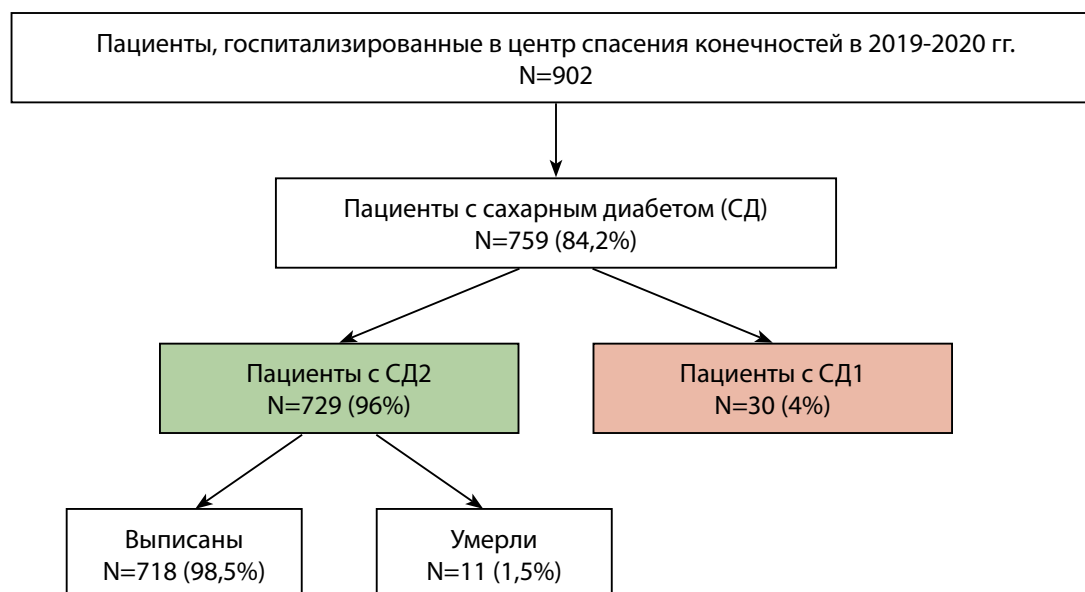


Рисунок 1. Дизайн включения пациентов в ретроспективный анализ.

Методы

Способы определения критериев включения: анализ медицинской документации. Проанализированы пол, возраст пациентов, антропометрические данные: рост, вес, (подсчитан ИМТ), лабораторные показатели: уровень гликированного гемоглобина, глюкозы крови натощак, креатинина, общего анализа крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов), также изучен анамнез пациентов, приведенный в медицинской документации (структура диагноза, наличие в анамнезе СДС, ампутации, наличие сопутствующей патологии, характер хирургического вмешательства, исход и длительность госпитализации).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 8.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых >50) или критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых <50). Описание признаков с нормальным распределением проводилось с помощью среднего значения с указанием 95% доверительного интервала. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, использовалась медиана. Для выявления взаимосвязи между двумя количественными признаками с нормальным распределением использовался коэффициент корреляции Пирсона, для совокупностей с ненормальным распределением — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 729 пациентов с СД2, госпитализированных в центр спасения конечностей. Среди них преобладали мужчины — 423 (58,02%). Было госпитализировано 306 (41,98%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 66,0 лет [59,0; 73,0]. Около половины пациентов (50,75%, n=370) относились к пожилому возрасту (60–74 года), меньшим количеством па-

циентов была представлена группа среднего возраста (45–59 лет) — 29,08% (n=212), 17,42% (n=127) пациентов были старческого возраста (75–89 лет), лишь 2,06% (n=15) пациентов были моложе 44 лет и 0,69% (n=5) были старше 90 лет.

Большинство пациентов (708) были госпитализированы в состоянии средней степени тяжести (97,12%). 21 пациент (2,88%) поступили в отделение в тяжелом состоянии.

Средний ИМТ составил $31,82 \pm 0,43$ (95% ДИ 30,96–32,67), причем ИМТ был повышен у 19,69% (39 из 198) пациентов с СД2, у 64,14% (127 из 198) пациентов ИМТ превышал 30 кг/м².

У 371 (50,89%) пациента с СД2 стаж диабета превышал 10 лет. Из них у 197 (53%) пациентов имелся СДС в анамнезе, у 294 (79,2%) пациентов с СД2 была диабетическая полинейропатия, у 167 (45%) пациентов с СД2 ранее проводилась ампутация нижней конечности, у 115 (24,8%) — реваскуляризация.

Лабораторно-инструментальные показатели

Значительная часть пациентов, поступивших в отделение, находилась в состоянии декомпенсации углеводного обмена. Медиана уровня гликемии составила 9,9 ммоль/л [7,2; 13,8], причем у 499 (76,4%) пациентов с СД2 показатели глюкозы при поступлении были более 7 ммоль/л. Гликированный гемоглобин был измерен 86,4% пациентам с СД2 (630 из 729). Медиана HbA_{1c} составила 7,8% [6,7; 9,1], причем у 293 (46,5%) пациентов с СД2 HbA_{1c} превышал 8%. У 481 (66%) пациента с СД2 был выявлен лейкоцитоз более 10×10^9 /л. Уровень общего холестерина был оценен у 31,96% пациентов (n=233). Медиана данного показателя составила 4,0 [3,3; 4,9] ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была определена у 712 пациентов. Среднее значение СКФ составило $63,38 \pm 0,90$ мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 61,62–65,15). СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (хроническую болезнь почек (ХБП) в анамнезе) имели 45,36% (323 из 712) пациентов. Медиана СКФ у пациентов с СД2 и ХБП составила 45,55 [33,11; 52,3].

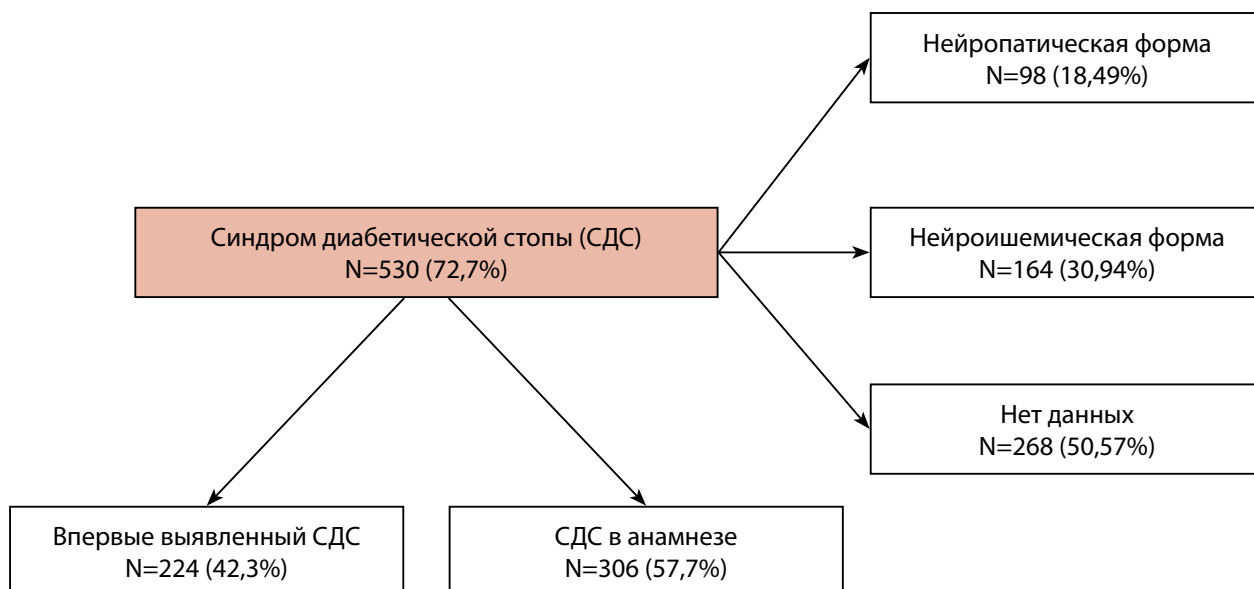


Рисунок 2. СДС у пациентов с СД2, госпитализированных в центр спасения конечностей.

Структура диагноза

В отделении был впервые поставлен диагноз СДС 224 пациентам с СД2. Всего госпитализированных с СДС было 530 (72,7%). У 98 (18,49%) имелась нейропатическая форма СДС, у 164 (30,94%) — нейроишемическая, у 268 (50,57%) пациентов не было данных о форме СДС (рис. 2). Диабетическая полинейропатия имела у 537 (73,66%) пациентов. Медиана уровня гликемии у пациентов с СДС составила 10,5 [7,5; 14,2] ммоль/л. Медиана HbA_{1c} у пациентов с СДС составила 7,8% [6,6; 9,2].

Гангрена стопы встречалась у 244 (33,5%) пациентов, язва — у 183 (25,1%), гнойный артрит — у 128 (17,56%), флегмона — у 127 (17,42%), остеомиелит — у 63 (8,64%) пациентов, абсцесс — у 48 (6,58%) (рис. 3).

Рентгенологическое исследование нижних конечностей проводилось 394 пациентам (54%). По данным рентгенографии, у 27,16% пациентов (107 из 394) имелись признаки нарушения прочности костной ткани, у 56 из них присутствовали деструктивные изменения костей нижних конечностей.

Сопутствующая патология

Среди сопутствующей патологии у пациентов с СД2 преобладала артериальная гипертензия (АГ) — у 653 (89,57%). У 553 (75,86%) пациентов имелся облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, у 461 (63,24%) — ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 323 (44,31%) — хроническая болезнь почек, у 143 (19,62%)

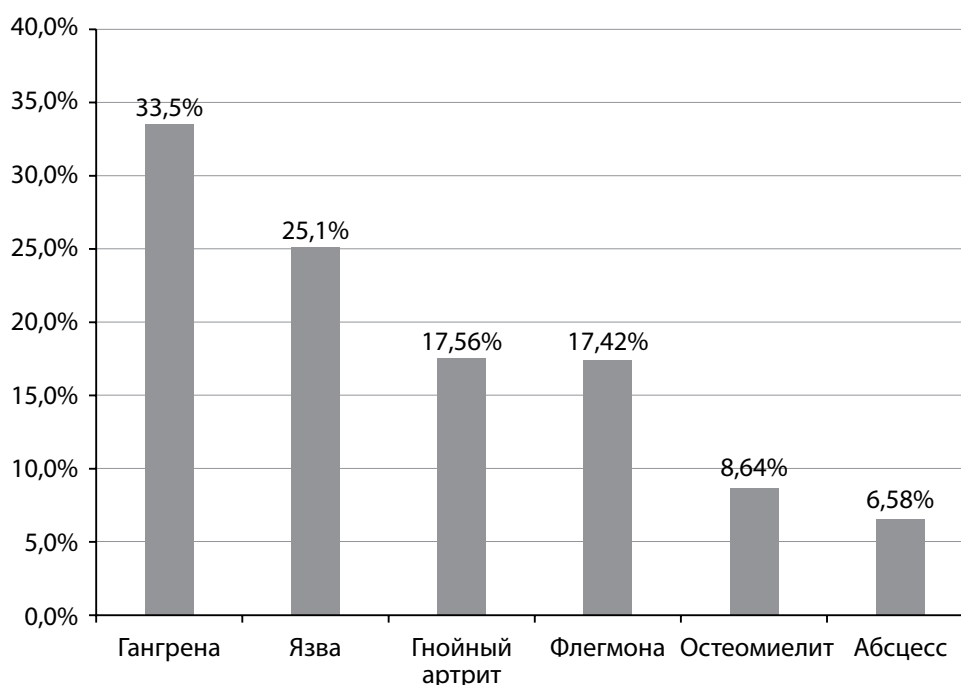


Рисунок 3. Гнойно-некротические осложнения у пациентов с СДС, госпитализированных в центр спасения конечностей.

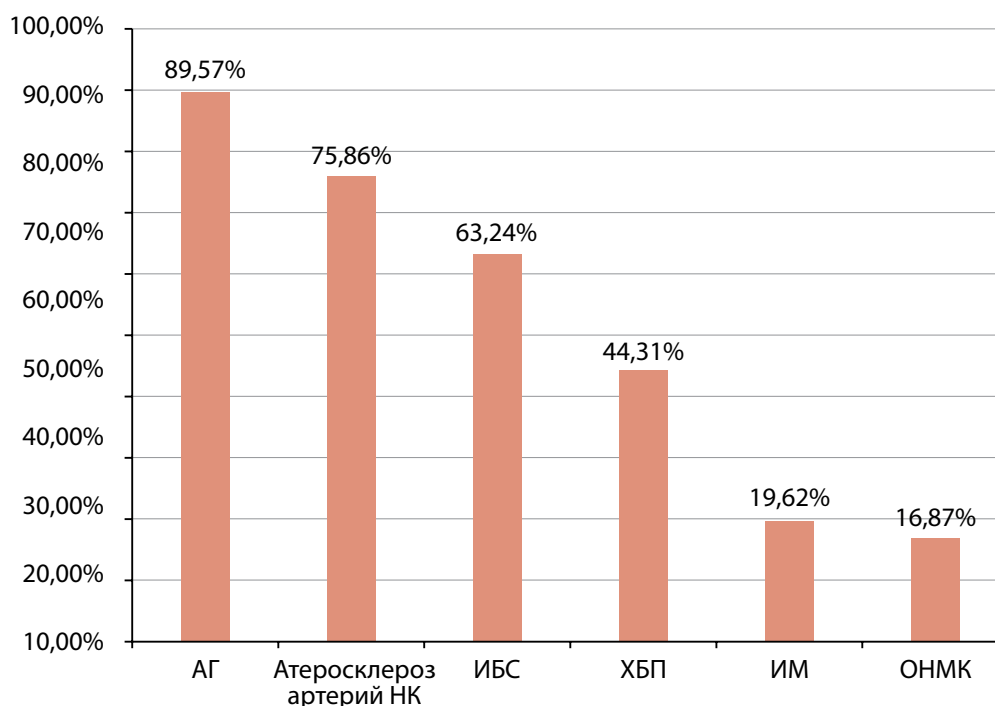


Рисунок 4. Структура сопутствующей патологии среди пациентов с СД2, госпитализированных в центр спасения конечностей. АГ — артериальная гипертензия, НК — нижние конечности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

был инфаркт миокарда в анамнезе, у 123 (16,87%) — острое нарушение мозгового кровообращения (рис. 4).

Характер хирургического вмешательства

В отделении 113 (15,5%) пациентам провели реваскуляризацию, 105 (92,92%) — стентирование, 8 (7,08%) — шунтирование. 372 (51%) выполнили ампутацию нижних конечностей. Только местное лечение в объеме хирургической обработки язв стопы среди пациентов с СДС получили 244 (33,5%).

Медикаментозная терапия

На инсулинотерапии находились 75,99% пациентов ($n=554$). Из них в дополнение к инсулинотерапии лечение другими сахароснижающими препаратами получали 11,39% ($n=83$). Среди пациентов, получающих таблетированные сахароснижающие препараты, метформин был назначен в 14,13% случаев ($n=103$), иДПП-4 — в 6,31% случаев ($n=46$), арГПП-1 — в 0,41% ($n=3$), иНГЛТ-2 — 3,7% ($n=27$), препараты сульфонилмочевины — 16,46% ($n=120$).

Гипотензивную терапию получали 85,19% пациентов ($n=621$), что составляет 90,96% пациентов, имевших АГ. Среди них чаще всего назначались иАПФ или БРА — 79,46% ($n=472$), β -блокаторы — 63,13% ($n=375$), диуретики — 50% ($n=297$), реже назначались антагонисты кальция — 21,55% ($n=128$).

Гиполипидемическую терапию (статины) получали 38,59% пациентов ($n=225$), антиагреганты — 79,56% ($n=580$), антикоагулянты — 30,45% ($n=222$).

Длительность и исход госпитализаций

Из отделения было выписано 718 (98,5%) пациентов с СД2. Умерло 11 человек, среди которых у 5 была диагностирована гангрена. Характеризуя этих пациентов, следует подчеркнуть, что длительность СД более 10 лет

имела место только у 6, диабетическая полинейропатия — у 7 пациентов. Однако в структуре коморбидности у всех умерших были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания и АГ. Атеросклероз артерий нижних конечностей имел место у 10 человек, из которых у 8 имела место ИБС, у 2 — ИМ, у 1 — ОНМК, у 5 — ХБП, у 3 — ожирение. У 4 пациентов в анамнезе имела ампутация нижней конечности, у 1 — реваскуляризация.

Средняя длительность госпитализации выписанных пациентов с СД2 составила 13,0 [9,0; 18,0] койко-дней, средняя длительность госпитализации умерших пациентов — $11,31 \pm 2,21$ (95% ДИ 6,49–16,13) койко-дней. Наибольшая средняя продолжительность госпитализации отмечалась у пациентов с гангреной — $16,14 \pm 0,5$ (95% ДИ 15,14–17,13) койко-дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

При анализе клинико-лабораторной характеристики пациентов с СД2 и поражением нижних конечностей были проанализированы данные 729 пациентов, госпитализированных в стационар ГКБ.

Сопоставление с другими результатами

СДС ассоциирован с высоким риском ампутаций, которые являются инвалидирующими операциями [3, 8]. При анализе результатов исследования было выявлено, что многие пациенты с уже имевшимися ампутациями нижних конечностей в анамнезе поступали в отделение спасения конечностей и подвергались повторным эпизодам ампутаций, поскольку эта категория больных после заживления ран продолжает оставаться в экстремально высоком риске повторных событий, им требуется частый амбулаторный контроль, а также использование ортопедических пособий.

Известно, что декомпенсация углеводного обмена, дислипидемия и артериальная гипертензия являются факторами риска развития язвенно-некротических процессов у пациентов с СДС [9–12]. Так, Елсукова и соавт. при сравнении клинико-лабораторных показателей пациентов, страдающих СД2, с СДС и без СДС выяснили, что у пациентов первой группы гораздо чаще встречается гиперхолестеринемия, а также абдоминальное ожирение и малоподвижный образ жизни, что способствовало развитию макроангиопатий и ишемического компонента СДС [9]. В нашем исследовании 64,14% пациентов имели ожирение, однако, к сожалению, отсутствовали данные об окружности талии, что не позволяет сделать выводы о распространенности абдоминального ожирения и риске гипертриглицеридемии среди данных больных. С другой стороны, в исследовании Lin и соавт. фактором риска ампутации у пациентов с язвенным поражением ног и СД являлся низкий вес. Авторы исследования добавляют, что, предположительно, причиной полученных результатов стал «парадокс ожирения», согласно которому пациенты с более высоким индексом массы тела имеют более благоприятные исходы [10].

Многие авторы также отмечают высокую распространенность АГ среди пациентов с СД2 и, кроме того, более высокие цифры артериального давления у пациентов с СДС [11]. Онучин и соавт. тоже выделили артериальную гипертензию на фоне декомпенсации углеводного обмена и прогрессирования атеросклероза как фактор риска возникновения нейроишемической формы СДС [12]. В настоящем исследовании среди госпитализированных для стационарного лечения пациентов нейроишемическая форма преобладала над нейропатической, что также свидетельствует о негативном влиянии атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и АГ на прогноз СДС.

Важным является и тот факт, что большинство пациентов поступали в отделение в состоянии декомпенсации углеводного обмена. Многие на амбулаторном этапе не принимали назначенную сахароснижающую терапию. Отсутствие контроля уровня гликемии и достижения целевых значений HbA_{1c} являются факторами высокого риска развития макрососудистых и язвенно-некротических осложнений [3]. Исследование Walton и соавт. показало, что большинство пациентов с СД2 и СДС не осведомлены о своем гликемическом статусе и возможных факторах риска, что говорит о предположительных коммуникативных барьерах между врачом и пациентом, а также о низкой заинтересованности пациента в лечении [13].

Некоторые исследователи в качестве фактора риска выделяют мужской пол. В частности, в метаанализе Rossboth et al. в 11 из 14 исследований был сделан вывод о том, что СДС при СД встречался как минимум в 1,5 раза чаще у мужчин, чем у женщин [14]. В выборке пациентов, изученной в нашем исследовании, были получены аналогичные результаты, среди госпитализированных пациентов было 58,02% мужчин, что в 1,38 раза превышает количество женщин (41,98%).

В отношении возраста как фактора риска результаты исследований противоречивы. В нашем исследовании большая часть пациентов — пожилого возраста, однако при анализе структуры СДС у пациентов старше 60 лет не было выявлено существенных различий по сравне-

нию с результатами в группах молодого и среднего возраста. Противоположные результаты в отношении как возраста, так и стажа СД были получены в исследовании Liu и соавт., однако в данной работе речь шла о риске развития диабетической полинейропатии [15]. McDermott и соавт. объясняют взаимосвязь между возрастом и риском СДС большей вероятностью длительной декомпенсации углеводного обмена, а также более длительным анамнезом микро- и макрососудистых осложнений СД у людей старшей возрастной группы [16].

Почти у половины пациентов с СД2 имелась ХБП (45,36%). В некоторых источниках утверждается, что ХБП является фактором риска развития язвенно-некротических процессов у пациентов с СДС [17], однако есть и исследования, в которых не было выявлено взаимосвязи между СДС и ХБП [18]. Интересным для обсуждения представляется вопрос о том, является ли патология почек у данных пациентов проявлением диабетической нефропатии (ДН) или же характер поражения не имеет связи с СД. По данным Chenyang и соавт., от 20 до 50% пациентов с СД были ошибочно отнесены к категории пациентов, имеющих ДН, хотя, по данным биопсии, поражение почек не носило диабетического характера. При госпитализации пациентам не проводился осмотр офтальмолога для скрининга ретинопатии, что не позволяет сделать вывод о наличии макрососудистых осложнений СД и предположить аналогичный характер поражения почек. Вследствие того, что биопсия почки не представляется возможной и целесообразной в большинстве случаев, авторы делают вывод о пользе скрининга ретинопатии для понимания причины поражения почек, а также диагностики нефропатии на ранних стадиях [19]. В нашем исследовании у 3,5% пациентов СКФ составила более 100 мл/мин/1,73м², что может свидетельствовать о стадии гломерулярной гиперфилтрации. В соответствии с информацией, приведенной в различных источниках, распространенность гиперфилтрации среди пациентов с СД2 составляет от 6 до 73% [20]. Низкая распространенность, полученная в нашем исследовании, может быть ассоциирована с тем, что половина пациентов на момент госпитализации уже имели ХБП, и их СКФ была значительно снижена. Также обращает внимание на себя тот факт, что разными авторами предложены отличающиеся пороговые значения СКФ, соответствующие гиперфилтрации, — от 90,7 до 175 мл/мин/1,73м² [21].

Почти у трети пациентов (27,16%) на рентгенограмме нижних конечностей имелись признаки изменения плотности костной ткани. На сегодняшний день есть данные о влиянии гипергликемии на функцию остеобластов и на предшественники эндотелиальных клеток, выстилающих стенки сосудов, что приводит к нарушению ангиогенеза и репаративных процессов [22, 23]. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о снижении прочности костной ткани вследствие повреждения коллагеновых волокон конечными продуктами гликирования [24]. Некоторые авторы демонстрируют влияние своевременной коррекции вышеуказанных факторов риска на снижении частоты ампутаций. Так, Roikjer и соавт. в своем исследовании отмечают более выраженное снижение числа ампутаций у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД, что связывают с постоянными профилактическими осмотрами пациентов первой группы

и профилактической коррекцией у них таких факторов риска, как повышенный уровень холестерина и артериального давления [25]. Youko и соавт. в своей работе также отмечают влияние гипергликемии, дислипидемии, ожирения, АГ и нарушения почечной функции на неблагоприятный прогноз и необходимость ампутиаций нижних конечностей у пациентов с СД [26].

Клиническая значимость результатов

Анализ клиничко-лабораторных характеристик пациентов центра спасения конечностей может способствовать пониманию причин госпитализации, в том числе повторной, исправить недостатки и уменьшить их количество в клинической практике при оказании помощи пациентам, снижению риска ампутиаций и, как следствие, инвалидизации.

Ограничения исследования

Исследование ограничено наличием предоставленной медицинской документации. Ретроспективный характер исследования позволяет опираться исключительно на параметры, проанализированные в рутинной практике работы центра спасения конечностей.

Направления дальнейших исследований

Целесообразно проведение более детальных анализов клиничко-лабораторных характеристик пациентов центра спасения конечностей с СД2, включая тщательное изучение особенностей хирургического вмешательства, что при необходимости будет способствовать модификации принципов оказания высокотехнологичной помощи пациентам, а также изучение таких факторов риска, как особенности липидного профиля, что позволит избежать ошибок при оказании терапевтической помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный ретроспективный анализ позволил сформировать клиничко-лабораторную характеристику выборки пациентов с СДС и СД2, госпитализированных в центр спасения конечностей. Наряду с общеизвестными факторами риска, такими как декомпенсация углеводного обмена, дислипидемия и артериальная гипертензия, были также рассмотрены факторы риска, воспринимаемые

по-разному в источниках литературы. К ним относились возраст пациента, длительность СД2, ХБП, ожирение, мужской пол. При анализе причин повторных событий было выявлено, что большинство пациентов на амбулаторном этапе не получали должной антиагрегантной, гиполипидемической, а также сахароснижающей терапии и не использовали ортопедические приспособления. Вероятно, особенностями комплаентности пациентов и низкой информированностью о необходимости приверженности лечению частично может быть объяснена высокая частота повторных эпизодов ампутиаций.

Результаты данного ретроспективного анализа частично согласуются с ранее опубликованными данными, однако необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выявление факторов риска развития язвенно-некротических процессов у пациентов с СДС, а также на их своевременную адекватную коррекцию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Демидова Татьяна Юльевна — вклад автора по критерию 1 — разработка концепции и дизайна исследования, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Лобанова Кристина Геннадьевна — вклад автора по критерию 1 — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ данных, интерпретация результатов, по критерию 2 — написание статьи; Теплова Анна Сергеевна — вклад автора по критерию 1 — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ данных, интерпретация результатов, по критерию 2 — написание статьи; Гурова Ирина Дмитриевна — вклад автора по критерию 1 — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ данных, интерпретация результатов, по критерию 2 — написание статьи; Баирова Валерия Эдуардовна — вклад автора по критерию 1 — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ данных, интерпретация результатов, по критерию 2 — написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. [Global report on diabetes. Geneva: World health organization; 2018.]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (11-й выпуск). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. – 2023. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY (10th edition). *Diabetes mellitus*.] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
3. Национальное руководство под ред. ак. РАН И.И. Дедова, ак. РАН Г.А. Мельниченко, 2-е изд., Москва, 2020 г. [National guide edited by academician of the Russian Academy of Sciences II Dedov, academician of the Russian Academy of Sciences GA Melnichenko, 2nd edition, Moscow, 2020]
4. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018. Jun-Dec;31(2-4):43-48. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001>
5. Van Battum P, Schaper N, Prompers L, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. *Med. J. Br. Diabet. Assoc*. 2011;28:199–205. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03192.x>
6. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутиаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. 2018;21(3):170-177. [Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, et al. Epidemiology of diabetic foot syndrome and lower limb amputations in the Russian Federation according to the Federal Register of Patients with Diabetes (2013–2016) // *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):170-177.] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9688>
7. Sen P, Demirdal T, Emir B. Meta-analysis of risk factors for amputation in diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):e3165. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3165>

8. Wukich DK, Raspovic KM. Assessing health-related quality of life in patients with diabetic foot disease: Why is it important and how can we improve? The 2017 Roger E. Pecoraro award lecture. *Diabetes Care* 2018;41:391–397.
9. Елсукова О.С., Власихина Е.Н. Частота факторов риска атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в зависимости от наличия синдрома диабетической стопы. *Вятский медицинский вестник*. — 2007. — №1. [Yelsukova OS, Vlasikhina EN. Frequency of risk factors for atherosclerosis in patients with type 2 diabetes depending on the presence of diabetic foot syndrome. *Vyatka Medical Bulletin*, 2007. №1]
10. Lin C, Liu J, Sun H. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020;16(9):e0239236. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239236>
11. Елсукова О.С., Власихина Е.Н. Распространенность артериальной гипертензии и эффективность гипотензивной терапии у пациентов сахарным диабетом типа 2 в зависимости от наличия синдрома диабетической стопы // *Вятский медицинский вестник*. — 2007. — №1. [Yelsukova OS, Vlasikhina EN. Prevalence of arterial hypertension and efficacy of antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes depending on the presence of diabetic foot syndrome // *Vyatka Medical Journal*. — 2007. — №1]
12. Онучин С.Г., Елсукова О.С., Онучина Е.Л. Факторы риска синдрома диабетической стопы (СДС) и возможности комплексной сахароснижающей, антигипертензивной и гиполипидемической терапии // *ПМ*. — 2008. — №27. [Onuchin SG, Yelsukova OS, Onuchina EL. Risk factors for diabetic foot syndrome and the possibilities of complex sugar-lowering, antihypertensive and hypolipidemic therapy // *PM*. — 2008. — №27]
13. Walton DV, Edmonds ME, Bates M, et al. People living with diabetes are unaware of their foot risk status or why they are referred to a multidisciplinary foot team. *J Wound Care*. 2021;30(8):598–603. doi: <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.8.598>
14. Rossboth S, Lechleitner M, Oberaigner W. Risk factors for diabetic foot complications in type 2 diabetes-A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;4(1):e00175. doi: <https://doi.org/10.1002/edm.2.175>
15. Liu J, Yuan X, Liu J, et al. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy, Peripheral Artery Disease, and Foot Deformity Among the Population With Diabetes in Beijing, China: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:824215. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.824215>
16. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, et al. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2023;46(1):209–221. doi: <https://doi.org/10.2337/dci22-0043>
17. Lewis S, Raj D, Guzman NJ. Renal failure: implications of chronic kidney disease in the management of the diabetic foot. *Semin Vasc Surg*. 2012;25(2):82–8. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2012.04.007>
18. Huang ZH, Li S, Kou Y, et al. Risk Factors for the Recurrence of Diabetic Foot Ulcers Among Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *Int Wound J* 2019;16:1373–82. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.13200>
19. Chenyang Q, Xing M, Zhigang Z, et al. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, vol.2017, Article ID 8637138, 7 pages, 2017. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/8637138>
20. Tonneijck L, Muskiet M, Smits M, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1023–1039. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666>
21. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, et al. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 6(10(3)):382–9. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03080314>
22. Молитвословова Н.А., Галстян Г.Р. Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему // *Сахарный диабет*. — 2013;16(1):57–62. [Molivoslovova NA, Galstyan GR. Osteoporosis and diabetes mellitus: a modern viewpoint. *Diabetes mellitus*. 2013;16(1):57–62. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3598>
23. Kang L, Chen Q, Wang L, et al. Decreased mobilization of endothelial progenitor cells contributes to impaired neovascularization in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36(10):e47–56. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05219.x>
24. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2010;21(2):195–214. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1066-z>
25. Roikjer J, Jensen MH, Vestergaard P, et al. Twenty years with diabetes and amputations: a retrospective population-based cohort study. *Diabet Med*. 2020;37(12):2098–2108. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14251>
26. Boyko E, Seelig A, Ahroni J. Limb- and Person-Level Risk Factors for Lower-Limb Amputation in the Prospective Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):891–898. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-2210>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Теплова Анна Сергеевна [Anna S. Teplova]; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail anna_kochina@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, Professor]; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary.ru SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Лобанова Кристина Геннадьевна [Kristina G. Lobanova]; ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLibrary.ru SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Гурова Ирина Дмитриевна [Irina D. Gurova]; ORCID: 0000-0003-2040-0899; e-mail: irina.gurova1004@gmail.com

Баирова Валерия Эдуардовна [Valeriya E. Bairova]; ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 05.06.2023. Рукопись одобрена: 22.08.2023. Received: 05.06.2023. Accepted: 22.08.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Теплова А.С., Гурова И.Д., Баирова В.Э. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с синдромом диабетической стопы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 13–20. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12799>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TYu, Lobanova KG, Teplova AS, Gurova ID, Bairova VE. Clinical and laboratory characteristics of patients with type 2 diabetes and diabetic foot syndrome. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):13–20. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12799>

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© А.В. Андросова^{2*}, Р.В. Орлова^{1,2}, А.К. Иванова², Н.П. Беляк^{1,2}, С.И. Кутукова^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

В данном тезисе представлено клиническое наблюдение пациентки с диагнозом «Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы с метастатическим поражением печени и брюшины». Возраст больной на момент постановки диагноза — 18 лет.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Представляется клиническое наблюдение пациентки с диагнозом «Нейроэндокринная опухоль хвоста поджелудочной железы G2, pT3N1M1 (печень, брюшина)». Хирургическое лечение от 25.07.2022 — резекция поджелудочной железы, биопсия МТС в печени. При гистологическом исследовании — нейроэндокринная опухоль, G2 pT3N1 в печени обнаружены метастазы аналогичного строения, Ki-67 до 10%. SSTR2(++), SSTR5(++). На момент постановки диагноза пациентке 18 лет. Из анамнеза известно, что с 14 лет больная наблюдалась у психотерапевта и получала ингибиторы обратного захвата серотонина и у гастроэнтеролога с диагнозом «Синдром раздраженного кишечника». Хромогранин А, серотонин крови, 5-ОИУК в моче в рамках референсных значений. При отсутствии данных относительно биохимического карциноидного синдрома, у пациентки имеется клинический карциноидный синдром, который представляет из себя следующий симптомокомплекс: диарея 1 степени, эмоциональная лабильность, периодические приливы. С ноября 2022 года — состояние на фоне терапии ланреотидом. При МРТ от июня 2023 г. — в печени множество мелких метастазов в обеих долях печени размером 4–5 мм в диаметре. С целью локального контроля выполнена селективная химиоэмболизация печеночных артерий (20 мл лекарственно-насыщаемых эмбосфер насыщенных 50 мг доксорубина до полной редукции кровотока). Также у пациентки выявлен редкий вариант патогенной соматической мутации-BRCA2c.5882_5884dupGTA.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На фоне эффективного лечения, которое сочетает локальный и системный контроль над заболеванием, удалось купировать карциноидный синдром у молодой пациентки и достигнуть стабилизации заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Стабильный рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями ставит перед современной онкологией новые задачи. Приведенное клиническое наблюдение показывает нам новые паттерны поведения нейроэндокринных опухолей, а именно, что данное заболевание может возникать у молодых пациентов и быть связано с патогенной соматической мутацией BRCA.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринная опухоль; патогенные соматические мутации; мутация BRCA.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Андросова Александра Валерьевна** [Alexandra V. Androsova]; ORCID: 0000-0001-7111-1507;
e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор [Rashida V. Orlova, MD, PhD, professor]; ORCID: 0000-0003-4447-9458;
SPIN-код: 3480-2098; author ID: 401170; e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Иванова Анастасия Константиновна [Anastasia K. Ivanova]; ORCID: 0000-0003-0211-9809;
e-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru

Беляк Наталья Петровна, к.м.н. [Natalia P. Belyak, PhD]; ORCID: 0000-0003-0402-6067; SPIN-код: 2937-4858;
author ID: 778562; e-mail: drnpb@mail.ru

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н. [Svetlana I. Kutukova, PhD], доцент; ORCID: 0000-0003-2221-4088;
SPIN-код: 6735-6556; author ID: 698363; e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Андросова А.В., Орлова Р.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И. Клиническое наблюдение молодой пациентки с метастатической нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 4. — С. 21. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12844>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Androsova AV, Orlova RV, Ivanova AK, Belyak NP, Kutukova SI. Clinical case of a young patient with metastatic neuroendocrine tumor of the pancreas. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):21. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12844>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Эндокринная хирургия. 2023;17(4):21

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12844>

Endocrine surgery. 2023;17(4):21



РАБДОМИОСАРКОМА СЕРДЦА



© А.М. Антикеев*, М.А. Райханов, О.А. Серкиз, А.К. Жусупов

КГП на ПХВ «Павлодарский областной кардиологический центр», Павлодар

АКТУАЛЬНОСТЬ. Первичные новообразования сердца встречаются редко (0,1%), вторичные опухоли (6%) встречаются гораздо чаще. Первичные же опухоли подразделяют на: доброкачественные (75%) и злокачественные (25%). Сама же рабдомиосаркома сердца встречается в 20% от всех злокачественных заболеваний сердца.

МЕТОДЫ. В условиях Павлодарского областного кардиологического центра (ПОКЦ) в 2021 г. впервые выявлено образование в полости левого предсердия, с последующим оперативным лечением.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Пациентка, 54 года. Обратилась в ПОКЦ с жалобами на выраженную одышку при физической нагрузке, при ходьбе по горизонтальной поверхности на расстояние не более 150 метров.

По данным эхокардиографии выявлено: образование в полости левого предсердия (8,7×6,0), с частичной обструкцией митрального клапана. После выполнения всех необходимых диагностических процедур пациентке проведено оперативное лечение: удаление образования полости левого предсердия, пластика дефекта межпредсердной перегородки, аннулопластика митрального клапана. Длительность оперативного вмешательства составила 280 минут, искусственное кровообращение 182 минуты, гипотермия до 32°C. Пребывание в реанимации 3 суток. Пациентка выписана для дальнейшего амбулаторного долечивания.

ЦИТИРОВАТЬ:

Антикеев А.М., Райханов М.А., Серкиз О.А., Жусупов А.К. Рабдомиосаркома сердца // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 4. — С. 22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12845>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Antikeev AM, Rayhanov MA, Serkiz OA, Zhusupov AK. Rhabdomyosarcoma of the heart. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12845>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КАРБОКСИПЕПТИДАЗА А3 В СТРУКТУРЕ ПРОТЕАЗНОГО ФЕНОТИПА ТУЧНЫХ КЛЕТОК: ЦИТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ



© Д.А. Атякшин^{1,2*}, А.А. Костин¹, И.Д. Троценко¹, В.В. Шишкина², М. Тиманн³, И.Б. Бухвалов³, А.В. Володькин¹, М.А. Игнатюк¹

¹Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва

²Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж

³Институт гематопатологии, Гамбург

Карбоксипептидаза А3 (СРА3) является специфической протеазой тучных клеток (ТК) с вариабельной экспрессией и входит в число преформированных компонентов секретомы. СРА3 принимает участие в регуляции состояния специфического тканевого микроокружения и компонентов интегративно-буферной метаболической среды при адаптивных и патологических процессах, затрагивая реализацию врожденного иммунитета, механизмы ангиогенеза, процессы ремоделирования межклеточного матрикса и др. Идентификация СРА3 с помощью протоколов мультиплексной иммуногистохимии позволяет конкретизировать детали органоспецифических популяционных характеристик тучных клеток, включая протеазный фенотип, механизмы биогенеза с цито- и гистотопографическими критериями, а также особенности секреторных путей. Особенности процессинга, аккумуляции и секреторных путей СРА3 вместе с фактами обильного содержания в ТК позволяют считать данную протеазу важной характеристикой протеазного фенотипа ТК и одним из ключевых компонентов органоспецифических характеристик их популяции. Особенности внутриклеточной локализации СРА3 с другими специфическими протеазами тучных клеток, а также пространственное распределение СРА3+ тучных клеток в ткани с установлением закономерностей их локализации с иммунокомпетентными и стромальными клетками формируют новые представления о фундаментальных механизмах регуляции состояния интегративно-буферной метаболической среды и внеклеточного матрикса. В то же время очевидно, что наши знания о биологических эффектах данной протеазы по сравнению с триптазой и химазой существенно ограничены. Будущие исследования прольют свет на механизмы вовлеченности СРА3 в патогенез различных заболеваний, и, что особенно важно, механизмы их зарождения на уровне специфического тканевого микроокружения. Таким образом, СРА3 составляет перспективную мишень в трансляционной медицине как с точки зрения диагностического значения, так и в качестве потенциальной мишени таргетной терапии. Дальнейшие исследования будут способствовать раскрытию истинной ценности характеристик экспрессии СРА3 ТК в качестве прогностического фактора и перспективной молекулярной мишени терапии социально значимых заболеваний.

ЦИТИРОВАТЬ:

Атякшин Д.А., Костин А.А., Троценко И.Д., Шишкина В.В., Тиманн М., Бухвалов И.Б., Володькин А.В., Игнатюк М.А. Карбоксипептидаза А3 в структуре протеазного фенотипа тучных клеток: цитофизиологические аспекты // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 23. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12846>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Atyakshin DA, Kostin AA, Trotsenko ID, Shishkina VV, Timann M, Bukhvalov IB, Volodkin AV, Ignatyuk MA. Carboxypeptidase A3 in the structure of the protease phenotype of mast cells: cytophysiological aspects. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):23. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12846>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ЦИТО- И ГИСТОТОПОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕРМЕНТА CD38 В ТУЧНЫХ КЛЕТКАХ



© Д.А. Атякшин^{1,2*}, А.А. Костин¹, В.В. Шишкина², А.В. Володькин¹, М.А. Игнатюк¹

¹Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва

²Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж

ОБОСНОВАНИЕ. Биологическое значение молекулы CD38 выходит за рамки метаболических, ферментативных и пролиферативных функций. Обладая одновременно функциями экзофермента и рецептора, CD38 активно задействован в механизмах адгезии, миграции, межклеточного сигналинга, формировании иммунных синапсов и модуляции деятельности широкого спектра иммунных и неиммунных клеток. Однако детекция CD38 в тучных клетках (ТК) на срезах органов, фиксированных в формалине и заключенных в парафин, ранее не проводилась.

ЦЕЛЬ. Иммуногистохимическая оценка цитологических и гистотопографических характеристик распределения CD38 в ТК кожи, молочной железы, небных миндалин и костного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В соответствии с дизайном эксперимента исследован биоматериал органов от пациентов с нейротрофическими язвами кожи, тонзиллитом, мастоцитозом, раком молочной железы и аденокарциномой поджелудочной железы. CD38 выявляли иммуногистохимически, для исследования цитотопографических закономерностей распределения фермента в ТК и выявления особенностей их гистотопографии использовалась мультиплексная технология окрашивания.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Впервые показана возможность иммуногистохимической детекции CD38 в ТК на гистологических срезах различных органов. Экспрессия CD38 выявлялась в меньшей части популяции ТК и характеризовалась широкой вариабельностью от слабого до выраженного уровня. Содержание CD38 в ТК обладало органоспецифическими особенностями, а также зависело от развития патологических процессов в специфическом тканевом микроокружении. Проведенное исследование показывает принципиальную возможность детекции CD38 в тучных клетках на гистологических препаратах. Важное значение при этом имеют антитела, направленные на определенные эпитопы CD38, с чем связана их специфичность и эффективность детекции тучных клеток. Очевидно, что интенсивность экспрессии CD38 в тучных клетках обусловлена функциональной активностью. Детали этого механизма и особенности могут стать плодотворной почвой для будущих исследований в различных лабораториях. С другой стороны, CD38+ тучные клетки могут представлять собой отдельную субпопуляцию с характерными свойствами, что также заслуживает продолжения исследований тучных клеток с использованием омиксных технологий, включая геномные, транскриптомные, протеомные, липидомные и др. Чем больше информации будет получено о протеине CD38 и тучных клетках, тем более селективным может быть изменение статуса специфического тканевого микроокружения, включая формирование провоспалительного иммунного ответа и повышение эффективности элиминации опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Технологии мультиплексной иммуногистохимии позволяют выявлять экспрессию CD38 в тучных клетках и исследовать взаимодействие тучных клеток с другими CD38+-мишенями в тканях, открывая новые представления о механизмах реализации эффектов преформированных компонентов секрета в норме и патологии.

ЦИТИРОВАТЬ:

Атякшин Д.А., Костин А.А., Шишкина В.В., Володькин А.В., Игнатюк М.А. Цито- и гистотопографические аспекты особенности распределения фермента CD38 в тучных клетках // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 24. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12847>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Atyakshin DA, Kostin AA, Shishkina VV, Volodkin AV, Ignatyuk MA. Cytotopographic and histotopographic aspects of the distribution of CD38 enzyme in mast cells. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):24. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12847>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДЫХ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)



© И.С. Бектаева^{1*}, М.М. Омарова^{2*}

¹АО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Алматы

²«Клиника AMD», Алматы, Казахстан

АКТУАЛЬНОСТЬ. По статистике папиллярный рак щитовидной железы является одним из самых частых онкологических заболеваний. Ввиду того, что папиллярный рак может долгое время протекать бессимптомно, обнаружение заболевания может быть случайным во время профилактического осмотра. В некоторых случаях папиллярный рак может образоваться из ранее доброкачественного узла, то есть путем малигнизации узла.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. У женщины 23 лет во время профилактического осмотра было выявлено на УЗИ узловое образование в правой доле щитовидной железы (у нижнего полюса и в средней трети правой доли лоцируется изоэхогенное образование с четкими, относительно ровными контурами размерами 1,36×1,06 см). Было рекомендовано провести тонкоигльную пункционную биопсию. Результат цитологического исследования: фолликулярная опухоль с атипией, больше данных за папиллярный рак щитовидной железы. Далее пациентка была консультирована онкологом, рекомендовано оперативное лечение. Пациентке была проведена тотальная струмэктомия. Послеоперационная гистология: «Папиллярная карцинома щитовидной железы». Женщина взята на диспансерный учет с диагнозом «Послеоперационный гипотиреоз». Получает супрессивную терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На фоне приема ЗГТ: ТТГ — 0,17 мкМЕ/мл, что свидетельствует о компенсации гормонов щитовидной железы, состоянии медикаментозного эутиреоза. Пациентке был выставлен диагноз «Состояние после струмэктомии по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Послеоперационный гипотиреоз средней тяжести, медикаментозная компенсация». Было рекомендовано продолжить прием левотироксина в супрессивной дозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, вышеописанный клинический случай подтверждает течение папиллярного рака щитовидной железы, который зачастую не проявляется клиническими симптомами и протекает бессимптомно, особенно в начале заболевания. Несмотря на то, что папиллярный рак описывается часто благоприятным прогнозом, некоторые варианты могут иметь агрессивный характер, что указывает на необходимость пункции «сомнительных» узлов и регулярный УЗИ-контроль узлов щитовидной железы для своевременного выявления малигнизации узлов или обнаружения новых злокачественных, а также необходимость использования гистологических маркеров для прогнозирования неблагоприятного течения папиллярного рака щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: папиллярный рак; бессимптомное течение; заместительная гормональная терапия; гистологические маркеры.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бектаева И.С., Омарова М.М. Папиллярный рак щитовидной железы у молодых (клинический случай) // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 25. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12848>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Bektaeva IS, Omarova MM. Papillary thyroid cancer in young people (clinical case). *Endocrine surgery*. 2023;17(4):25. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12848>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АКТГ-ЭКТОПИРОВАННОГО СИНДРОМА



© Н.А. Будул*, И.В. Комердус, И.А. Иловайская, П.А. Захарова

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. АКТГ-эктопированный синдром — редкое заболевание, что связано со сложностями в своевременной его диагностике и часто приводит к ухудшению прогноза для пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Описание 11 случаев АКТГ-эктопированного синдрома у пациентов, пролеченных в МОНИКИ за последние 15 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. С 2008 по 2023 гг. в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с подтвержденным диагнозом АКТГ-эктопированного синдрома наблюдались 11 пациентов: 6 мужчин и 5 женщин. Средний возраст 44 г. [36; 56,5]. В связи с нижеуказанными жалобами, исходно пациенты длительно наблюдались у врачей различных специальностей: терапевт/кардиолог — 8 человек (жалобы на повышение АД и мышечную слабость), травматолог — 2 человека (низкотравматичные переломы и некроз шейки бедра), гинеколог — 1 (опухоль Бреннера). Таким образом, время от начала симптомов и до консультации эндокринолога МОНИКИ составило от 3 до 48 месяцев, медиана — 12 [9,5; 23] мес. При осмотре эндокринологом МОНИКИ основными жалобами были: мышечная слабость (11 пациентов), быстрая утомляемость (11), повышение АД (11), легкое образование гематом (9), перераспределение подкожно-жировой клетчатки (8), матронизм (8). Лабораторно: средний уровень АКТГ в 08:00 — 128 пг/мл [97,2; 127,3] при норме до 46 пг/мл; суточная моча на кортизол — 2321 нмоль/сут [2002,6; 13979,3], при норме до 485,6 нмоль/сут; средний уровень кортизола крови в 08:00 — 1145,379 нмоль/л [1095,98; 1545], при норме 101,2-535,7 нмоль/л. Гипокалиемия была у 7 пациентов. Выявлен и гистологически подтвержден источник АКТГ эктопии у 8 пациентов (легкие — 6, медуллярный рак щитовидной железы — 1, карциноид тимуса — 1), у 3 пациентов очаг АКТГ продукции не найден. За период наблюдения скончались 4 пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Несмотря на тяжелое течение гиперкортицизма у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, в большинстве случаев начальные проявления могут быть неверно интерпретированы врачами, что приводит к задержке постановки диагноза и ухудшает прогноз для пациента. В лечении больных с АКТГ-эктопированным синдромом необходимы своевременная диагностика и мультидисциплинарный подход.

ЦИТИРОВАТЬ:

Будул Н.А., Комердус И.В., Иловайская И.А., Захарова П.А. Сложности диагностики АКТГ-эктопированного синдрома // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 26. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12849>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Budur NA, Komerdu IV, Ilovaiskaya IA, Zakharova PA. Difficulties in diagnosing ACTH-ectopic syndrome. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):26. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12849>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МУЛЬТИОМИКСНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ОБРАЗЦА ТКАНИ АДЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА И ПОДБОРА ВАРИАНТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



© А.Г. Емельянова, П.А. Пугачева, А.А. Емельянова, А.А. Буздин*

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Генетическое и транскриптомное профилирование существенно расширяет инструментарий молекулярной диагностики онкозаболеваний. Для конкретной опухоли определяются короткие нуклеотидные замены в белок-кодирующих генах, генные амплификации и делеции, статус микросателлитной нестабильности, мутационная нагрузка опухоли, наличие опухолевых химерных онкогенов, статус ряда иммуногистохимических маркеров. Определяется наличие фармакогенетических вариантов, связанных с особенностями метаболизма противоопухолевых препаратов. Определяется уровень активности генов и молекулярных путей-мишеней свыше 170 таргетных противоопухолевых препаратов. На основании данной информации может быть построен персонализированный рейтинг противоопухолевых и химиотерапевтических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Образец аденокортикального рака получили в виде парафинизированного блока ткани при хирургической операции. Брали срезы толщиной 10 мкм, после чего проводилась гистологическая характеристика, подсчет содержания опухолевых клеток в образце. Часть срезов использовали для определения геномного и транскриптомного профилей опухоли с помощью, соответственно, РНК-секвенирования и полноэкзомного секвенирования. При создании библиотек использовали метод истощения пула рибосомной РНК и целевого обогащения экзомных последовательностей гибридным методом. Анализ генетических профилей проводили с помощью программного обеспечения «Онкобокс» (Oncobox), нормировку экспрессионных профилей проводили на полученную при аутопсии погибших при ДТП коллекцию здоровых тканей человека ANTE. Для анализа молекулярных путей использовали базу знаний Oncobox PD.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате молекулярного профилирования в образце пациента (мужчина, возраст 66 лет; содержание опухолевых клеток в образце 75%) не было обнаружено диагностических мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *NRAS* (кодоны 12, 13, 59, 61, 117, 146), *KRAS* (кодоны 12, 13, 59, 61, 117, 146), *BRAF* (кодон 600), *KIT* (D816V), *BRCA1* (мутации, нарушающие функцию белка), *BRCA2* (мутации, нарушающие функцию белка), *EGFR* (делеции в 19 экзоне, замены L858R и T790M), *PIK3CA* (кодоны 420, 542, 546, 1047), *ERBB2* (амплификация); в том числе не обнаружили мутации в генах системы репарации ДНК, что говорит о потенциально сниженной эффективности препаратов платины. Уровень мутационной нагрузки опухоли был установлен на уровне 19,9 на 1 миллион пар оснований (высокий уровень), микросателлитный статус — стабильный. Высокая мутационная нагруженность в данном случае может быть связана с наличием мутации в гене *POLE* (I1872N). Химерных онкогенов обнаружено не было. PD-L1 статус — отрицательный. Уровень экспрессии PD-1 и CTLA4 — ниже медианы для аденокортикального рака. Выявлена амплификация гена *TUBA3D*, кодирующего молекулярную мишень нескольких препаратов; других амплификаций мишеней известных таргетных препаратов не выявлено. С другой стороны, обнаружены мутации в генах *CDKN2A*, *TP53*. Анализ экспрессии генов-мишеней таргетных препаратов выявил потенциально повышенную реактивность опухоли на терапию препаратами бевацизумаб (повышенная экспрессия *VEGFA*), виндезин, винкристин, винбластин (активация *TUBA1A*, *TUBA1B*, *TUBA1C*, *TUBA3D**, *TUBA8*, *TUBB*, *TUBB1*, *TUBB3*, *TUBB4A*) и другими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного исследования пациенту была рекомендована в качестве резервной линии комбинированная терапия препаратом пембролизумаб (на основании высокой мутационной нагрузки опухоли), препаратом виндезин, отобранным на основании экспрессии молекулярных маркеров в исследуемой опухоли и на основе амплификации гена *TUBA3D*, а также бевацизумабом (на основании экспрессии молекулярных маркеров).

ЦИТИРОВАТЬ:

Емельянова А.Г., Пугачева П.А., Емельянова А.А., Буздин А.А. Клинический случай: мультиомиксное профилирование образца ткани аденокортикального рака с целью уточнения диагноза и подбора вариантов противоопухолевой терапии // Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 27. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12850>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Yemelyanova AG, Pugacheva PA, Yemelyanova AA, Buzdin AA. Clinical case: multimix profiling of a tissue sample of adenocortical cancer in order to clarify the diagnosis and selection of options for antitumor therapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):27. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12850>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МУЛЬТИОМИКСНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ОБРАЗЦА ТКАНИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА ЛЕГКОГО С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА И ПОДБОРА ВАРИАНТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



© Д.В. Луппов, А.А. Моисеев, А.А. Буздин*

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Генетическое и транскриптомное профилирование существенно расширяет инструментарий молекулярной диагностики онкозаболеваний. Для конкретной опухоли определяются короткие нуклеотидные замены в белок-кодирующих генах, генные амплификации и делеции, статус микросателлитной нестабильности, мутационная нагрузка опухоли, наличие опухолевых химерных онкогенов, статус ряда иммуногистохимических маркеров. Определяется наличие фармакогенетических вариантов, связанных с особенностями метаболизма противоопухолевых препаратов. Определяется уровень активности генов и молекулярных путей — мишеней свыше 170 таргетных противоопухолевых препаратов. На основании данной информации может быть построен персонализированный рейтинг противоопухолевых и химиотерапевтических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Образец мелкоклеточного нейроэндокринного рака легкого получили в виде парафинизированного блока ткани при хирургической операции. Брали срезы толщиной 10 мкм, после чего проводилась гистологическая характеристика, подсчет содержания опухолевых клеток в образце. Часть срезов использовали для определения геномного и транскриптомного профилей опухоли с помощью, соответственно, РНК-секвенирования и полноэкзомного секвенирования. При создании библиотек использовали метод истощения пула рибосомной РНК и целевого обогащения экзомных последовательностей гибридным методом. Анализ генетических профилей проводили с помощью программного обеспечения «Онкобокс» (Oncobox), нормировку экспрессионных профилей проводили на полученную при аутопсии погибших при ДТП коллекцию здоровых тканей человека ANTE. Для анализа молекулярных путей использовали базу знаний Oncobox PD.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате молекулярного профилирования в образце пациента (мужчина, возраст 61 год; содержание опухолевых клеток в образце 80%) не было обнаружено диагностических мутаций в генах *ABRAXAS1*, *ALK*, *ATM*, *BARD1*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *EGFR*, *ERBB2*, *FGFR3*, *IDH1*, *IDH2*, *KRAS*, *MET*, *MRE11A*, *NBN*, *NRAS*, *PALB2*, *PIK3CA*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *RET*, в том числе в генах системы репарации ДНК, что говорит о потенциально сниженной эффективности препаратов платины. Выявлены герминальные варианты генов *CYP3A5* *3/*3 (говорит о низком уровне метаболизма такролимуса), *TPMT* *1/*1 (говорит о нормальном уровне метаболизма схемы меркаптопурин + тиогуанин + азатиоприн). Уровень мутационной нагрузки опухоли был установлен на уровне 9,1 на 1 миллион пар оснований (пограничный уровень), микросателлитный статус — стабильный. Химерных онкогенов обнаружено не было. PD-L1 статус — отрицательный. Уровень экспрессии PD-1 и CTLA4 существенно ниже медианы для мелкоклеточного рака легкого. Амплификации 149 генов — мишеней известных таргетных препаратов не выявлено. С другой стороны, обнаружены мутации в генах *RB1*, *TP53*. Анализ экспрессии генов-мишеней таргетных препаратов выявил потенциально повышенную реактивность опухоли на терапию препаратами эверолимус (повышенная экспрессия *MTOR*; активность молекулярного пути *MTOR*), эстрамустин (активация *ESR1*, *ESR2*, *MAP2*), винбластин, винкристин, виндезин и другие (активация *TUBA1A*, *TUBA1B*, *TUBA1C*, *TUBA4A*, *TUBA4B*, *TUBA8*, *TUBB*, *TUBB3*, *TUBB4A*, *TUBB6-8*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного исследования пациенту была назначена терапия эверолимусом, внесенным в клинические рекомендации для соответствующей нозологии, и препаратом винбластин, отобранным на основании экспрессии молекулярных маркеров в исследуемой опухоли.

ЦИТИРОВАТЬ:

Луппов Д.В., Моисеев А.А., Буздин А.А. Клинический случай: мультиомиксное профилирование образца ткани мелкоклеточного нейроэндокринного рака легкого с целью уточнения диагноза и подбора вариантов противоопухолевой терапии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 28. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12851>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lupov DV, Moiseev AA, Buzdin AA. Clinical case: multimix profiling of a tissue sample of small cell neuroendocrine lung cancer in order to clarify the diagnosis and select options for antitumor therapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):28. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12851>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МУЛЬТИОМИКСНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ОБРАЗЦА ТКАНИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЦЕЛЮ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА И ПОДБОРА ВАРИАНТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



© М.И. Сорокин, М.В. Сунцов, А.А. Буздин*

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Генетическое и транскриптомное профилирование существенно расширяет инструментарий молекулярной диагностики онкозаболеваний. Для конкретной опухоли определяются короткие нуклеотидные замены в белок-кодирующих генах, генные амплификации и делеции, статус микросателлитной нестабильности, мутационная нагрузка опухоли, наличие опухолевых химерных онкогенов, статус ряда иммуногистохимических маркеров. Определяется наличие фармакогенетических вариантов, связанных с особенностями метаболизма противоопухолевых препаратов. Определяется уровень активности генов и молекулярных путей-мишеней свыше 170 таргетных противоопухолевых препаратов. На основании данной информации может быть построен персонализированный рейтинг противоопухолевых и химиотерапевтических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Образец неоперабельного медуллярного рака щитовидной железы получали в виде парафинизированного блока ткани при биопсии. Брали срезы толщиной 10 мкм, после чего проводилась гистологическая характеристика, подсчет содержания опухолевых клеток в образце. Часть срезов использовали для определения геномного и транскриптомного профилей опухоли с помощью, соответственно, РНК-секвенирования и полноэкзомного секвенирования. При создании библиотек использовали метод истощения пула рибосомной РНК и целевого обогащения экзомных последовательностей гибридным методом. Анализ генетических профилей проводили с помощью программного обеспечения «Онкобокс» (Oncobox), нормировку экспрессионных профилей проводили на полученную при аутопсии погибших при ДТП коллекцию здоровых тканей человека ANTE. Для анализа молекулярных путей использовали базу знаний Oncobox PD.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате молекулярного профилирования в образце пациента (мужчина, возраст 48 лет) не было обнаружено диагностических мутаций в генах *EGFR*, *BRAF*, *KRAS*, *PI3K*, *BRCA1-2*, в генах системы репарации ДНК, что говорит о потенциально сниженной эффективности препаратов платины. Уровень мутационной нагрузки опухоли был установлен на уровне 3,1 на 1 миллион пар оснований, микросателлитный статус — стабильный. Химерных онкогенов обнаружено не было. PD-L1 статус — отрицательный. Уровень экспрессии PD-1 и CTLA4 — на уровне медианы для рака щитовидной железы. Амплификации 149 генов-мишеней известных таргетных препаратов не выявлено. С другой стороны, обнаружена мутация в гене *RET* (p.897_901del), мутация в генах *CDKN2B*, *TP63*. Анализ экспрессии генов-мишеней таргетных препаратов выявил потенциально повышенную реактивность опухоли на терапию препаратами кабозантиниб, пралсетиниб и селперкатиниб (выявлена активация RET на мутационном и на экспрессионном уровнях).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного исследования пациенту была назначена терапия кабозантинибом, внесенная в клинические рекомендации для лечения медуллярного рака щитовидной железы и отобранная на основании экспрессии молекулярных маркеров в конкретной опухоли.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сорокин М.И., Сунцов М.В., Буздин А.А. Клинический случай: мультиомиксное профилирование образца ткани неоперабельного медуллярного рака щитовидной железы с целью уточнения диагноза и подбора вариантов противоопухолевой терапии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12852>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Sorokin MI, Suntsov MV, Buzdin AA. Clinical case: multimix profiling of a tissue sample of inoperable medullary thyroid cancer in order to clarify the diagnosis and select options for antitumor therapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12852>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПОЛНОЭКЗОМНОЕ И ТРАНСКРИПТОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ОБРАЗЦА ТКАНИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА ЛЕГКОГО С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА И ПОДБОРА ВАРИАНТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



© Д.В. Луппов, А.А. Моисеев, А.А. Буздин*

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Генетическое и транскриптомное профилирование существенно расширяет инструментарий молекулярной диагностики онкозаболеваний. Для конкретной опухоли определяются короткие нуклеотидные замены в белок-кодирующих генах, генные амплификации и делеции, статус микросателлитной нестабильности, мутационная нагрузка опухоли, наличие опухолевых химерных онкогенов, статус ряда иммуногистохимических маркеров. Определяется наличие фармакогенетических вариантов, связанных с особенностями метаболизма противоопухолевых препаратов. Определяется уровень активности генов и молекулярных путей-мишеней свыше 170 таргетных противоопухолевых препаратов. На основании данной информации может быть построен персонализированный рейтинг противоопухолевых и химиотерапевтических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Образец нейроэндокринного рака легкого получили в виде парафинизированного блока ткани во время хирургической операции. Брали срезы толщиной 10 мкм, после чего проводилась гистологическая характеристика, подсчет содержания опухолевых клеток в образце. Часть срезов использовали для определения геномного и транскриптомного профилей опухоли с помощью, соответственно, РНК-секвенирования и полноэкзомного секвенирования. При создании библиотек использовали метод истощения пула рибосомной РНК и целевого обогащения экзомных последовательностей гибридным методом. Анализ генетических профилей проводили с помощью программного обеспечения «Онкобокс» (Oncobox), нормировку экспрессионных профилей проводили на полученную при аутопсии погибших при ДТП коллекцию здоровых тканей человека ANTE. Для анализа молекулярных путей использовали базу знаний Oncobox PD.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате молекулярного профилирования в образце пациента (мужчина, возраст 73 года; содержание опухолевых клеток в образце 85%) не было обнаружено диагностических мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *NRAS* (кодоны 12, 13, 59, 61, 117, 146), *KRAS* (кодоны 12, 13, 59, 61, 117, 146), *BRAF* (кодон 600), *KIT* (D816V), *BRCA1* (мутации, нарушающие функцию белка), *BRCA2* (мутации, нарушающие функцию белка), *EGFR* (делеции в 19 экзоне, замены L858R и T790M), *PIK3CA* (кодоны 420, 542, 546, 1047), *ERBB2* (амплификация), в том числе в генах системы репарации ДНК, что говорит о потенциально сниженной эффективности препаратов платины. Найдена мутация в гене *EGFR* (замена P1090S). Данная мутация является заменой в 27 экзоне гена *EGFR*. Связь данной мутации с эффективностью таргетных препаратов в настоящее время в научной литературе не описана. Однако данная мутация потенциально может приводить к таким же последствиям, как и делеции в 19 экзоне, а также замены L858R и T790M, а именно — к более высокой эффективности *EGFR*-ингибиторов. Ранее в доклинических исследованиях было показано, что мутации, нарушающие функцию белка в экзонах 25–28 гена *EGFR* приводят к большей чувствительности опухолевых клеток к ингибиторам *EGFR*. Уровень мутационной нагрузки опухоли был установлен на уровне 10,3 на 1 миллион пар оснований (высокий уровень), микросателлитный статус — стабильный. Химерных онкогенов обнаружено не было. PD-L1 статус — отрицательный. Уровень экспрессии PD-1 и PD-L1 существенно ниже медианы для рака легкого. Уровень экспрессии CTLA4 близок к максимальному, наблюдаемому для рака легкого, и соответствует уровню топ-95%. Амплификации 149 генов-мишеней известных таргетных препаратов не выявлено. С другой стороны, обнаружена мутация в гене *TP53*. Анализ экспрессии генов-мишеней таргетных препаратов выявил потенциально повышенную реактивность опухоли на терапию препаратами, одобренными для данной нозологии — доцетаксел и паклитаксел (повышенная экспрессия генов *TUBB*, *TUBB2A*, *TUBB2B*, *TUBB4A*, *TUBB4B*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного исследования пациенту была назначена комбинированная терапия препаратами доцетаксел, внесенным в клинические рекомендации для соответствующей нозологии, и сочетанное проведение анти-CTLA-4-иммунотерапии ипилимумабом и анти-PD-1-иммунотерапии ниволумабом, отобранное на основании экспрессии молекулярных маркеров в исследуемой опухоли.

ЦИТИРОВАТЬ:

Луппов Д.В., Моисеев А.А., Буздин А.А. Полноэкзомное и транскриптомное профилирование образца ткани нейроэндокринного рака легкого с целью уточнения диагноза и подбора вариантов противоопухолевой терапии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 30. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12853>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lupov DV, Moiseev AA, Buzdin AA. Full-exome and transcriptional profiling of a tissue sample of neuroendocrine lung cancer in order to clarify the diagnosis and select options for antitumor therapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):30. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12853>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ТРАНСКРИПТОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ОБРАЗЦА ТКАНИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА С НЕИЗВЕСТНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА И ПОДБОРА ВАРИАНТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



© А.О. Алексеева, М.А. Золотовская, А.А. Буздин*

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Транскриптомное профилирование существенно расширяет инструментарий молекулярной диагностики онкозаболеваний. Для конкретной опухоли определяются статус микросателлитной нестабильности, наличие опухолевых химерных онкогенов, статус ряда иммуногистохимических маркеров. Определяется уровень активности генов и молекулярных путей-мишеней свыше 170 таргетных противоопухолевых препаратов. На основании данной информации может быть построен персонализированный рейтинг противоопухолевых и химиотерапевтических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Образец ткани нейроэндокринной опухоли неизвестной первичной локализации получали в виде парафинизированного блока ткани при хирургической операции печени. Брали срезы толщиной 10 мкм, после чего проводилась гистологическая характеристика, подсчет содержания опухолевых клеток в образце. Часть срезов использовали для определения геномного и транскриптомного профилей опухоли с помощью РНК-секвенирования. При создании библиотек использовали метод истощения пула рибосомной РНК. Анализ транскриптомных профилей проводили с помощью программного обеспечения «Онкобокс» (OncoBox), нормировку экспрессионных профилей проводили на полученную при аутопсии погибших при ДТП коллекцию здоровых тканей человека ANTE. Для анализа молекулярных путей использовали базу знаний OncoBox PD.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате молекулярного профилирования образца пациента (мужчина, возраст 53 года) был установлен стабильный микросателлитный статус опухоли, химерных онкогенов обнаружено не было. PD-L1 статус — отрицательный. Анализ экспрессии генов-мишеней таргетных препаратов выявил потенциально повышенную реактивность опухоли на терапию препаратом эверолимус (транскрипционная активация гена *MTOR*), одобренным для лечения нейроэндокринных карциноидных опухолей, а также препаратов, находящихся на 2–3 фазе клинических испытаний для нейроэндокринных опухолей: рибоциклиб (выявлена активация *RET* — на экспрессионном уровне), темсиrolimus (активация гена *MTOR*), панобинолат (активация генов гистондеацетилаз *HDAC1*, *HDAC11*, *HDAC2*, *HDAC4*, *HDAC7*, *HDAC8*), карфилзомиб (активация *PSMB1*, *PSMB5*), кабозантиниб (активация *MET*). Кроме того, высокую позицию в рейтинге (третье место) потенциально эффективных препаратов занимал паклитаксел (активация генов *BCL2*, *BCL2L1*, *MAP2*, *MAP4*, *MAPT*, *TUBA1A-C*, *TUBA3D*, *TUBA4A*, *TUBA4B*, *TUBA8*, *TUBB1*, *TUBB2B*, *TUBB4A*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного исследования пациенту была назначена терапия эверолимусом, внесённым в клинические рекомендации для лечения нейроэндокринных карциноидных опухолей, и паклитакселом — на основании экспрессии молекулярных маркеров в данной опухоли.

ЦИТИРОВАТЬ:

Алексеева А.О., Золотовская М.А., Буздин А.А. Транскриптомное профилирование образца ткани нейроэндокринного рака с неизвестной первичной локализацией с целью уточнения диагноза и подбора вариантов противоопухолевой терапии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 31. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12854>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Alekseeva AO, Zolotovskaya MA, Buzdin AA. Transcriptomic profiling of a tissue sample of neuroendocrine cancer with unknown primary localization in order to clarify the diagnosis and select options for antitumor therapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):31. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12854>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЕТЕКЦИИ ЧАСТЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ CYP21A2



© Е.А. Ветчинкина*, Е.С. Подшивалова, Т.В. Погода

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Мутации гена CYP21A2 могут приводить к тяжелым формам врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) вследствие дефицита 21-гидроксилазы. Большинство мутаций гена — это конверсии между геном CYP21A2 и гомологичным ему псевдогеном CYP21A1P. По данным неонатального скрининга, в РФ распространенность классической формы ВДКН составляет 1:9500. Идентификация мутаций гена CYP21A2 необходима для постановки диагноза и назначения терапии. Целью исследования являлось понимание структуры встречаемости наиболее распространенных мутаций в гене CYP21A2 у пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование было включено 1190 пациентов с подозрением на носительство патогенных вариантов в гене CYP21A2. Этим пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование на выявление девяти частных мутаций гена CYP21A2 методом ПЦР в реальном времени и/или полное секвенирование гена по Сэнгеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты анализа данных показали, что частоты встречаемости вариантов распределились следующим образом: I2spl (rs6467) — 14,96% гетерозигот и 12,52% гомозигот, частота встречаемости минорного аллеля составила 20%; V281L (rs6471) — 17,98% гетерозигот и 7,65% гомозигот, частота встречаемости минорного аллеля составила 16,64%; E3del (rs387906510) — 16,22% гетерозигот и 6,81% гомозигот, частота встречаемости минорного аллеля составила 14,92%; P30L (rs9378251) — 12,69% гетерозигот и 6,39% гомозигот, частота встречаемости минорного аллеля составила 12,73%; I172N (rs6475) — 12,18% гетерозигот и 3,70% гомозигот, частота встречаемости минорного аллеля составила 9,79%; Q318X (rs7755898) — 7,39% гетерозигот и 3,95% гомозигот, частота встречаемости минорного аллеля составила 7,65%; R356W (rs7769409) — 4,62% гетерозигот и 1,43% гомозигот, частота встречаемости минорного аллеля составила 3,74%; кластер Ex6 (rs1554299737, rs12530380, rs6476) — 4,87% гетерозигот и 0,50% гомозигот, частота встречаемости минорного аллеля составила 2,94%; P453S (rs6445) — 2,35% гетерозигот и 0,34% гомозигот, частота встречаемости минорного аллеля составила 1,51%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мы продемонстрировали статистические данные по частым патогенным мутациям в гене CYP21A2. Наиболее распространенными вариантами, встречающимися более чем в 20% случаев, оказались: I2spl (rs6467) в 27,48%, V281L (rs6471) в 25,63%, E3del (rs387906510) в 23,03%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ген CYP21A2; частые мутации; врожденная дисфункция коры надпочечников; генетическая диагностика.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ветчинкина Е.А., Подшивалова Е.С., Погода Т.В. Статистический анализ результатов детекции частых мутаций в гене CYP21A2 // Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 32. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12855>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Vetchinkina EA, Podshivalova ES, Pogoda TV. Statistical analysis of the results of detection of frequent mutations in the CYP21A2 gene. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):32. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12855>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА



© А.А. Глибка^{1*}, Н.В. Мазурина¹, Е.А. Трошина¹, К.А. Саранцева^{2,3}, Г.Ю. Харкевич², М.В. Волконский⁴, А.Р. Елфимова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

⁴ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Невзирая на достаточно высокую эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО), продолжается поиск наиболее доступных биомаркеров, наличие которых можно было бы использовать в качестве предикторов результата противоопухолевого лечения, а также риска возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ). Индекс массы тела (ИМТ) был выбран в качестве доступного в реальной клинической практике неинвазивного маркера прогнозирования риска ИОНЯ у пациентов на фоне последующей иммунотерапии ИКТИО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Работа выполнена как сравнительное исследование с одномоментным и ретроспективным компонентами. Набор пациентов осуществлялся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ» с января 2020 по февраль 2022 гг. В исследование включено 102 пациента, которым была начата иммунотерапия ИКТИО. При первом поступлении всем проводились измерение роста и массы тела с дальнейшим расчетом ИМТ. На фоне терапии ИКТИО прицельно отслеживались и фиксировались любые ИОНЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По нашим данным, согласующимся с имеющимися зарубежными исследованиями, начало ИОНЯ может быть как немедленным, так и отсроченным (описываемые нами ИОНЯ развивались в период от 0 до 34 месяца от момента инициации противоопухолевой иммунотерапии). Так, у 38 пациентов (37,3%) регистрировались разнообразные ИОНЯ, спектр которых был представлен тиреопатиями (n=13, 12,7%), поражениями кожи (n=13, 12,7%), гастроинтестинальной токсичностью (n=7, 6,9%), гепатотоксичностью (n=4, 3,9%), гипофизитами (n=2, 2%), нефритами (n=2, 2%), СД (n=1, 1%), гематологической токсичностью (n=1, 1%), пневмонитом (n=1, 1%), синдромом Гийена-Барре (n=1, 1%). При этом у большинства пациентов встречалось только одно ИОНЯ (n=31, 81,6%), два ИОНЯ выявлялись значительно реже (n=7, 18,4%).

При проведении сравнительного анализа групп пациентов с развившимися ИОНЯ, в том числе дерматологическими, и их отсутствием была получена статистическая тенденция в различии по ИМТ. С помощью ROC-анализа была определена отрезная точка ИМТ, равная 28,16 кг/м² для всех ИОНЯ, и 25,39 кг/м² для кожных ИОНЯ, ниже которой, вопреки имеющимся литературным данным, повышался риск развития ИОНЯ. Однако диагностическая чувствительность (ДЧ) и диагностическая специфичность (ДС) оказались невысокими: ДЧ=71% (95% ДИ: 57–83%) и ДС=52% (95% ДИ: 43–59%) для всех ИОНЯ, а для кожных ИОНЯ — ДЧ=77% (95% ДИ: 48–94%) и ДС=62% (95% ДИ: 58–64%).

Таким образом, вопрос о взаимосвязи между ИМТ и развитием ИОНЯ остается открытым. Представляется важным осуществление дальнейших исследований с возможной оценкой ИМТ у пациентов с другими (даже более редкими) ИОНЯ, безусловно, с большей выборкой испытуемых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; иммуноопосредованные нежелательные явления; индекс массы тела; заболевания щитовидной железы.

ЦИТИРОВАТЬ:

Глибка А.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А., Саранцева К.А., Харкевич Г.Ю., Волконский М.В., Елфимова А.Р. Индекс массы тела как возможный предиктор развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 33. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12856>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Glibka AA, Mazurina NV, Troshina EA, Sarantseva KA, Harkevich GYu, Volkonsky MV, Elfimova AR. Body mass index as a possible predictor of the development of immuno-mediated adverse events against the background of therapy with inhibitors of immune response control points. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):33. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12856>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ТРАНСАКСИЛЛЯРНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ТИРЕОИДЕКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© П.С. Глушков^{1*}, Р.Х. Азимов¹, К.А. Шемятовский¹, Ш.С. Хусанов¹, А.С. Сидорова¹, Н.А. Карнеев¹, К.Е. Левикин¹, В.А. Горский^{1,2}

¹НКЦ 2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва

²ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. От 15 до 40% населения России страдают от различных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), при этом от 4 до 6,5% среди всех образований являются злокачественными. Несмотря на такую распространенность, смертность от высокодифференцированного рака (ВДР) ЩЖ крайне низкая и пятилетняя выживаемость при отсутствии отдаленных метастазов составляет более 97%. Ввиду этого на первый план выступает не радикальность выполненной операции, а качество жизни пациента после нее. Одним из методов повышения качества жизни прооперированных пациентов является использование эндоскопических технологий в хирургическом лечении заболеваний ЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С 2018 по 2023 гг. было выполнено 157 ТАТЭ, 43 пациента были прооперированы по поводу ВДР ЩЖ. Выполнены 21 гемитиреоидэктомия и 22 тиреоидэктомии. Для контроля безрецидивного течения ВДР ЩЖ через 1,5 и каждые последующие 6 мес у пациентов контролировали тиреоглобулин (ТГ) крови и АТ к тиреоглобулину (АТ к ТГ), каждые 6 мес после операции выполняли УЗИ щитовидной железы, при необходимости — мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Для оценки качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде было проведено электронное анкетирование пациентов, содержащее 33 вопроса и основанное на индексе оценки качества жизни после тиреоидэктомии (Neck Impairment Dissection Index), индексе нарушения глотания (Swallowing Impairment Index) и индексе нарушения фонации (Voice Handicap Index).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Отсутствие локальных признаков рецидива опухоли и нормальный уровень тиреоглобулина (ТГ) (менее 5 нг/мл после тиреоидэктомии и менее 30 нг/мл после гемитиреоидэктомии) было получено у 40 пациентов, что составило 93% и было расценено нами как полный ответ. Биохимически неполный ответ с повышением уровня ТГ и АТ к ТГ был зарегистрирован у 2 пациентов, что составило 4,7%. Структурный неполный ответ через 6 мес после операции был у 1 пациента (2,3%). Неопределенных ответов не было. Пациентам с биохимически и структурно неполным ответом была выполнена радиойодтерапия в послеоперационном периоде.

У подавляющего большинства пациентов обеих групп по результатам анкетирования жалоб не было, либо они были минимальными (у 80,3% после эндоскопической операции и у 81,1% после открытой тиреоидэктомии). При оценке комфорта глотания существенной разницы не отмечено. При оценке фонации количество жалоб было больше у пациентов после открытых операций, что свидетельствует о безопасности манипуляций в непосредственной близости от возвратных гортанных нервов при выполнении ТАТЭ. Закономерной и пока нерешенной проблемой является более длительная потеря чувствительности в зоне сепарации тканей области верхнего плечевого пояса после эндоскопических операций, тогда как при традиционных вмешательствах данная область не страдает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что эндоскопические трансаксиллярные операции на ЩЖ являются безопасной альтернативой традиционным вмешательствам в том числе при лечении дифференцированного рака ЩЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокодифференцированный рак щитовидной железы; эндоскопическая трансаксиллярная тиреоидэктомия (ТАТЭ).

ЦИТИРОВАТЬ:

Глушков П.С., Азимов Р.Х., Шемятовский К.А., Хусанов Ш.С., Сидорова А.С., Карнеев Н.А., Левикин К.Е., Горский В.А. Трансаксиллярная эндоскопическая тиреоидэктомия в лечении дифференцированного рака щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 34. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12857>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Glushkov PS, Azimov RH, Shemyatovsky KA, Khusanov ShS, Sidorova AS, Karneev NA, Levikin KE, Gorsky VA. Transaxillary endoscopic thyroidectomy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):34. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12857>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОВМЕСТНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИИ *NRAS* И ТРАНСЛОКАЦИИ *RET/PTC1* В ФОЛЛИКУЛЯРНОМ ВАРИАНТЕ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© А.А. Голубева*, М.В. Уткина, С.В. Попов, Б.М. Шифман, Е.В. Бондаренко, Ф.М. Абдулхабилова, Н.М. Платонова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным эндокринным злокачественным образованием с постоянно растущей частотой встречаемости. При различных типах РЩЖ были выявлены множественные молекулярно-генетические и эпигенетические изменения. Существенную роль в патогенезе папиллярного рака щитовидной железы играет мутация *BRAF*^{V600E}, хромосомные перестройки с участием рецепторных тирозинкиназ *RET* и *TRK* (*NTRK1*), а также мутации в генах малых ГТФаз семейства *RAS* [1]. Вышеупомянутые изменения считаются взаимоисключающими при дифференцированном раке щитовидной железы [2]. В то же время описаны редкие случаи одновременного присутствия двух и более мутаций в одном и том же опухолевом очаге [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Мы исследовали 208 парафиновых образцов опухолей ЩЖ на наличие сопутствующих мутаций. Мутации в генах *BRAF*, *KRAS*, *NRAS* изучали методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ); транслокации *RET/PTC1*, *RET/PTC3* определяли методом ПЦР-РВ с обратной транскрипцией и использованием TaqMan-зондов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 46 пациентов была обнаружена одна из мутаций *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, по одному пациенту показали наличие одной из транслокаций. Однако у одного пациента (Ж., 29 лет) в опухоли достоверно выявлялись одновременно две альтерации — *NRAS*^{Q61K} и *RET-PTC1*, при этом аутентичность ампликона *RET-PTC1* была верифицирована секвенированием по Сэнгеру. По данным послеоперационного морфологического исследования, опухоль представляла собой инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярного рака ЩЖ (ПРЩЖ) с капсулярной инвазией и единичным фокусом васкулярной инвазии. Данный морфологический фенотип является типичным для *RAS*-мутантных опухолей. Одновременное выявление транслокации *RET-PTC1*, характерной для классического варианта ПРЩЖ с инфильтративным характером роста и высоким потенциалом метастазирования в регионарные лимфоузлы, может представлять собой либо неклональное событие, либо свидетельствовать о возможности клональной эволюции опухоли в сторону *BRAF*-подобного фенотипа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Описан случай одновременного выявления *NRAS*^{Q61K} и *RET-PTC1* в фенотипически *RAS*-подобном ПРЩЖ. Механизмы возникновения и клиническая значимость подобных находок требуют дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: папиллярный рак щитовидной железы; *NRAS*; *RET/PTC1*.

Дополнительная информация. Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства Здравоохранения Российской Федерации, тема НИР «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы, как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики», Регистрационный номер: 123021300097-0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev.* 2007 Dec; 28(7):742-62. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0007>. Epub 2007 Oct 16. PMID: 17940185
2. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003 Apr 1; 63(7):1454-7. PMID: 12670889
3. Zou M, Baitei EY, Alzahrani AS, et al. Concomitant RAS, RET/PTC, or BRAF mutations in advanced stage of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2014 Aug; 24(8):1256-66. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0610>. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24798740; PMCID: PMC4106383

ЦИТИРОВАТЬ:

Голубева А.А., Уткина М.В., Попов С.В., Шифман Б.М., Бондаренко Е.В., Абдулхабилова Ф.М., Платонова Н.М. Клинический случай совместного выявления мутации *NRAS* и транслокации *RET/PTC1* в фолликулярном варианте папиллярного рака щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17 — №4. — С. 35. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12858>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Golubeva AA, Utkina MV, Popov SV, Shifman BM, Bondarenko EV, Abdulkhabirova FM, Platonova NM. Clinical case of joint detection of *NRAS* mutation and *RET/PTC1* translocation in follicular variant of papillary thyroid cancer. *Endocrine surgery.* 2023; 17(4):35. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12858>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ RS328 ГЕНА ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ



© В.В. Давыдов^{1,2*}, Г.Ц. Туманян³, Е.Д. Теплякова³, А.В. Шестопалов^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

АКТУАЛЬНОСТЬ. Важное значение в возникновении ожирения имеют генетические факторы. Особое место среди них занимает генетический полиморфизм ферментов липидного обмена, к числу которых относится липопротеинлипаза (LPL). Однако до настоящего времени все еще отсутствуют представления о взаимоотношении полиморфизма гена *LPL* и эндокринной функции мезенхимальных тканей при ожирении. Учитывая это, целью работы стало исследование взаимосвязи полиморфизма *LPL* (rs328) с изменением уровня адипокинов, миокинов, а также показателей метаболизма липидов в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У 100 здоровых детей и подростков разного пола и 100 их сверстников с ожирением было проведено генетическое исследование по оценке однонуклеотидного полиморфизма гена *LPL* (rs328). В сыворотке крови спектрофотометрическими методами исследовалось содержание общего холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, триацилглицеролов и активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы). Уровень лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, мио-статина, FGF21, остеокина и онкостатина определялся методом мультиплексного ИФА, а аспросина — иммуноферментным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Полиморфизм *LPL* по rs328 не сопровождается появлением различий в содержании исследованных адипокинов и миокинов в крови здоровых детей и подростков, но вносит существенный вклад в изменение их уровня в крови при ожирении в зависимости от пола. Изменения в содержании исследованных адипокинов и миокинов в крови при ожирении в большей мере проявляются у детей и подростков с генотипом Ser447Ser, чем с генотипом 447Ter. У мальчиков с гомозиготным аллелем Ser447Ser при ожирении в большей мере, чем у девочек, повышается уровень лептина. Содержание адипонектина, апелина и остеокина в крови у них снижено, по сравнению с таковым у девочек с ожирением с аналогичным генотипом. Гендерные различия у носителей генотипа 447Ter выражены в значительно меньшей мере, чем у носителей гомозиготной аллели Ser447Ser.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Характер сдвигов в содержании адипокинов и миокинов в крови у мальчиков с генотипом Ser447Ser указывает на то, что у них в организме ограничивается формирование защитных реакций со стороны обмена веществ при ожирении. Вероятно, это является одной из причин увеличения у них массы жировой ткани, в сравнении с таковой у девочек с ожирением, а также возникновения гиперлипидемии, усиления атерогенеза и альтерации тканей. У девочек с полиморфизмом липопротеинлипазы по rs328 с разными генотипами появляются характерные изменения в уровне адипокинов и миокинов в крови, которые приобретают защитный характер при ожирении. Однако несмотря на это, у девочек-носителей гомозиготного аллеля Ser447Ser при ожирении возникают гиперлипидемия и инсулино-резистентность, не характерные для девочек с генотипом 447Ter.

Полученные результаты указывают на важный вклад полиморфизма гена *LPL* rs328 в изменение уровня адипокинов и миокинов в крови детей и подростков при ожирении в зависимости от их пола. Это необходимо принимать во внимание при лечении ожирения у данного возрастного контингента больных, а также при оценке прогноза течения заболевания и вероятности развития его осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; дети и подростки; однонуклеотидный полиморфизм; липопротеинлипаза; адипокины; миокины.

ЦИТИРОВАТЬ:

Давыдов В.В., Туманян Г.Ц., Теплякова Е.Д., Шестопалов А.В. Гендерные особенности проявления эндокринной функции мезенхимальных тканей у детей с ожирением с генетическим полиморфизмом rs328 гена липопротеинлипазы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 36. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12859>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Davydov VV, Tumanyan GTs, Teplyakova ED, Shestopalov AV. Gender-specific manifestations of endocrine function of mesenchymal tissues in obese children with genetic polymorphism rs328 of the lipoprotein lipase gene. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):36. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12859>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ЛЕЙОМИОСАРКОМА ПЕЧЕНИ



© Д.С. Даиров*, А.М. Антикеев, М.А. Райханов, О.А. Серкиз, А.К. Жусупов, А.М. Абильтаев

КГП на ПХВ «Павлодарский областной кардиологический центр», Павлодар

АКТУАЛЬНОСТЬ. Сосудистые лейомиосаркомы (СЛ) составляют около 1–2% среди всех мягкотканых сарком. Среди них СЛ, происходящая из нижней полой вены (НПВ), является еще более редкой и встречается <1 из 100 000 злокачественных новообразований у взрослых. С увеличением числа сообщений об этих случаях в последнее время стал более ясным прогноз, выживание и характеристики этого специфического новообразования. Тем не менее существует много противоречий в отношении оптимального лечения для пациентов с НПВ СЛ. Радикальная резекция с сосудистой реконструкцией или без нее, химиотерапия, радиотерапия и химиорадиотерапия — все эти варианты широко обсуждаются. Мы описываем случай НПВ СЛ у 58-летнего пациента после проведенного оперативного лечения. Пациенты с образованием печени и вовлеченной нижней полой веной имеют негативный результат без оперативного лечения. Согласно PubMed, с 1987 по 2022 гг., представлены более 16 случаев гепатэктомии и реконструкции нижней полой вены.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В условиях Павлодарского областного кардиологического центра (ПОКЦ) в 2021 г. была выполнена первичная симультанная операция по удалению опухоли *ex vivo* и моделирование сосудов печени и нижней полой вены в условиях экстремальной гипотермии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациентка 58 лет, доставлена в ПОКЦ в плановом порядке с диагнозом: «Первичная саркома нижней полой вены T2bNxMo St III, с восходящим опухолевым тромбом правого предсердия, с вовлечением правой печеночной вены, с тромбозом инфраренального отдела нижней полой вены, синдром Бадда-Киарри, асцит».

В ПОКЦ пациентке двумя операционными бригадами выполнено оперативное вмешательство по удалению злокачественного новообразования печени *ex vivo* и восстановлению магистральных сосудов печени и нижней полой вены *in vivo* в условиях экстремальной гипотермии до 16 °C и circulatory arrest до 45 минут. Длительность оперативного вмешательства составила 325 минут, *ex vivo* выполнено удаление образования печени с реконструкцией всех вовлеченных сосудов, искусственное кровообращение составило 164 минуты.

ЦИТИРОВАТЬ:

Даиров Д.С., Антикеев А.М., Райханов М.А., Серкиз О.А., Жусупов А.К., Абильтаев А.М. Лейомиосаркома печени // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 37. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12860>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Dairov DS, Antikeev AM, Rayhmanov MA, Serkiz OA, Zhusupov AK, Abiltaev AM. Leiomyosarcoma of the liver. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):37. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12860>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ИНСУЛИНОМА КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ МЭН1-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТКИ 16 ЛЕТ



© А.А. Джамалудинова*, Э.А. Янар

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Редкой причиной рецидивирующих гипогликемий у детей является инсулинома — нейроэндокринная опухоль (НЭО), возникающая из бета-клеток поджелудочной железы (ПЖ). Неспецифичность и эпизодический характер симптомов обуславливают позднюю диагностику заболевания с развитием клинически выраженных эпизодов гипогликемий, приводящих к развитию жизнеугрожающих состояний. 10–30% случаев инсулином у детей ассоциированы с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа — МЭН-1, вследствие мутации в гене, кодирующем синтез белка менина. Инсулиномы при данном синдроме характеризуются небольшими размерами (<2 см) и множественным характером, что затрудняет топическую диагностику.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Впервые появление эпизодов слабости, ухудшения общего самочувствия отметили с возраста 8 лет после перенесенного сотрясения головного мозга, в связи с чем наблюдалась неврологом с диагнозом «Соматоформная вегетативная дисфункция нервной системы». В последующем отмечено учащение эпизодов и замечена связь между длительным голодным промежутком и возникновением слабости, контроль гликемии не проводился.

В возрасте 13 лет при стационарном обследовании по поводу жалоб на боли в животе выявлены колебания гликемии от 2,0 до 9,5 ммоль/л, дальнейшее обследование не проводилось.

В возрасте 16,5 года впервые возник эпизод потери сознания с судорогами на фоне гипогликемии (1,0 ммоль/л). В эндокринологическом отделении на фоне пробы с голоданием подтвержден гиперинсулинемический характер гипогликемий — голодный промежуток 16,5 часа, гликемия 1,9 ммоль/л, иммунореактивный инсулин (ИРИ) 32,1 мкМЕ/мл. С целью дальнейшего обследования пациентка направлена в НМИЦ эндокринологии.

При ежедневном контроле гликемии в отделении отмечались эпизоды гипогликемии до 2,8 ммоль/л в утренние часы на фоне длительного голодного промежутка, купирувавшиеся приемом пищи. По данным пробы с голоданием подтвержден гиперинсулинемический характер гипогликемий — на фоне гипогликемии (2,5 ммоль/л) выявлено выраженное повышение уровня ИРИ (80 мкЕ/мл), С-пептида (6,32 нг/мл).

С целью визуализации инсулиномы проведена МСКТ ОБП с контрастированием: обнаружены множественные гиперваскулярные образования хвоста ПЖ размерами до 12x20x10 мм.

В ходе молекулярно-генетического исследования во 2 экзоне гена *MEN1* выявлена ранее не описанная делеция одного нуклеотида с.221delG (p.Gly74AlafsTer45) в гетерозиготном положении. Тот же вариант выявлен у отца ребенка, не имеющий клинических проявлений заболевания. Пациентке диагностирован МЭН1-синдром.

После предварительной предоперационной подготовки в ДГКБ им. З.А. Башляевой проведена лапароскопическая дистальная резекция ПЖ. Морфологическая картина: высокодифференцированная НЭО G1 (менее 2 митозов/2 мм) с низким индексом пролиферативной активности Ki-67 (менее 3%), pT1Nx (на основании макроскопии).

Через 6 месяцев при динамическом обследовании в НМИЦ эндокринологии данных за персистенцию органического гиперинсулинизма не получено. Проведен скрининг других компонентов синдрома, по данным МРТ головного мозга — кистозная микроаденома гипофиза (гормонально-неактивная). Рекомендовано продолжить динамическое наблюдение.

ВЫВОДЫ. Описанный случай отражает важность своевременной клинической и генетической диагностики инсулиномы у детей, что помогает в выборе оптимального лечения и реализации соответствующей программы наблюдения за пациентами и членами их семьи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинома; поджелудочная железа; синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа.

ЦИТИРОВАТЬ:

Джамалудинова А.А., Янар Э.А. Инсулинома как первое проявление МЭН1-синдрома у пациентки 16 лет // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 38. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12861>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Jamaludinova AA, Yanar EA. Insulinoma as the first manifestation of MEN 1 syndrome in a 16-year-old patient. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):38. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12861>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ФЕНОТИП НК-КЛЕТОК ПРИ ГЕНЕРАЦИИ *IN VITRO* ДЛЯ АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ



© Р.В. Журиков^{1,2*}, Н.В. Михайловский¹, В.А. Рыбачук¹, Е.В. Абакушина¹

¹ООО «Текон Медицинские приборы», Москва

²ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Адоптивная иммунотерапия с использованием НК-клеток является современным методом лечения онкологических заболеваний. Совместная инкубация НК-клеток с фидерными клетками и цитокинами позволяет получить популяцию, способную эффективно атаковать большой спектр солидных опухолей. Оценка уровня экспрессии молекулярных маркеров CD16, CD38 и HLA-DR на поверхности популяции НК-клеток, полученной в процессе культивирования, позволяет оценить ее активацию.

МЕТОДЫ. Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови 10 пациентов с солидными опухолями на градиенте плотности Ficoll (Sigma-Aldrich) и культивировали в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) с добавлением ИЛ-2, ИЛ-15 и ИЛ-21 с фидерными клетками K-562 в течение 14–18 дней. Оценка жизнеспособности клеток проводили с использованием витального красителя 7AAD каждые 7 дней. Анализ экспрессии поверхностных маркеров на проточном цитометре Image Stream MkII (Luminex) проводили на 0-й, 7-й и 14-й дни культивирования. Для изучения фенотипа применяли 7-цветную панель меченых антител к CD3/45/56/16/HLA-DR/CD38 (BD Bioscience, Biolegend). Статистическую обработку результатов проводили с использованием парного Т-теста Стьюдента на программном обеспечении MS Excel 2016, результат считался достоверным при $p < 0,05$. Данные приведены в процентах от живых лейкоцитов (CD45+ 7AAD-) в виде среднего арифметического.

РЕЗУЛЬТАТЫ. До начала культивирования фенотип лимфоцитов соответствовал референсным значениям, кроме популяции CD3-CD45+CD56+: у 30% пациентов данный показатель был больше нормы. Уровни маркеров HLA-DR и CD38 были менее 5%. На 7-й и 14-й дни культивирования достоверно увеличились уровни экспрессии таких маркеров, как CD56, и составили в среднем 69 и 69,3% по сравнению с 15% на 0-й день, а также CD16- 42% на 7-й день, 69% на 14-й день по сравнению с 12,6% на 0-й день. Экспрессия активационных маркеров CD38 и HLA-DR на клетках достоверно увеличилась в 15 раз по сравнению с 0 днем уже на 7-й день и осталась на этом же уровне до 14 дней. Содержание клеток в общей популяции с маркерами CD16, CD38 и HLA-DR на 14-й день было больше, чем содержание на 0-й и 7-й дни. Доля цитотоксических НК-клеток с фенотипом CD56DimCD16+ в общей популяции сохранилась по сравнению с 0 днем, но при этом на этих клетках достоверно увеличилась в несколько раз экспрессия CD38 и HLA-DR. Процентное содержание лимфоцитов с цитокин-продуцирующим фенотипом CD56 BrightCD16- увеличилось в 3 раза по сравнению с 0 днем. Содержание НКТ-клеток (CD3+CD56+) на 7-й день составило 3,9%, на 14-й — 5,7%. Жизнеспособность клеток на всех этапах культивирования была на уровне 96% и выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В процессе культивирования НК-клеток изменяется их фенотип в сторону активации. Применяемый метод культивации способствует дифференциации НК-клеток в фенотип CD3-CD45+CD56+CD38+HLA-DR+ с высокой способностью к цитолиту. Данную технологию можно применять для получения популяции активированных НК-клеток для проведения адоптивной иммунотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НК-клетки; адоптивная иммунотерапия; маркер; культивация; фенотип.

ЦИТИРОВАТЬ:

Журиков Р.В., Михайловский Н.В., Рыбачук В.А., Абакушина Е.В. Фенотип НК-клеток при генерации *in vitro* для адоптивной иммунотерапии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 39. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12862>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Zhurikov RV, Mikhailovsky NV, Rybachuk VA, Abakushina EV. Phenotype of NK cells during *in vitro* generation for adoptive immunotherapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):39. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12862>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



РОЛЬ МИКРОБИОТИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ



© А.А. Заболотнева^{1,2*}, О.П. Шатова^{1,3}, А.В. Шестопалов^{1,2,4}

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

³Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва

⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Механизмы канцерогенеза имеют необычайно сложный характер. Множество игроков обуславливают сценарий злокачественной трансформации клеток, опухолевый рост и метастазирование. В последние десятилетия все больше внимания уделяется роли симбиотической человеку микробиоты в регуляции метаболизма и функционирования иммунной системы организма хозяина. В процессе коэволюции участников холоорганизма формировались пути их взаимодействия — “молекулярные диалоги”, а метаболиты микробиоты приобрели особую роль — сигнальных молекул и основных регуляторов таких “диалогов”. Вовлекаясь в сигнальные пути хозяина, бактериальные метаболиты оказались обязательными участниками как физиологических, так и патологических процессов, включая опухолевый рост. Неслучайно состояние дисбиоза и полиморфного микробиома признано одной из ключевых особенностей канцерогенеза. Целью нашего исследования было показать роль метаболитов кишечной микробиоты в инициации, прогрессии и предотвращении опухолевого роста, а также влиянии бактериальных метаболитов на эффективность противоопухолевой терапии.

МЕТОДЫ. Систематический анализ международных баз данных научной литературы по ключевым словам gut microbiota, cancer, cancer therapy, microbiota metabolites, fecal microbiota transplantation.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выступая в качестве мутагенов или сигнальных молекул, аберрантно модулирующих работу сигнальных путей хозяина, микробиотические метаболиты могут инициировать злокачественную трансформацию, способствовать прогрессии роста опухоли и ее метастазированию. С другой стороны, многие метаболиты обладают онкопротективным действием, направляя работу иммунной системы хозяина против опухоли или напрямую стимулируя апоптоз и сенесценцию злокачественно трансформированных клеток. Эффективность противоопухолевой терапии также во многом зависит от состава микробиома, а трансплантация микробиоты рассматривается как один из многообещающих подходов к повышению успеха лечения и выживаемости онкологических пациентов. Однако несмотря на лавинообразное увеличение числа исследований, посвященных роли микробиоты в канцерогенезе, точные механизмы действия микробных метаболитов на организм хозяина остаются непонятными. Мы видим, что некоторые метаболиты (например, бутират) оказывают плеiotропные и разнонаправленные эффекты на разные типы клеток, в зависимости от состояния дифференцировки, определенного генетического фона, концентрации самого метаболита. Более того, эффекты таких регуляторных молекул зачастую находятся под влиянием других сигнальных метаболитов, продуцируемых микробиотой, и опухолевого микроокружения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Изучая возможные варианты действия микробных факторов, в перспективе кажется возможным использование модулирующего потенциала таких метаболитов для борьбы со злокачественными опухолями и повышения эффективности лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота; канцерогенез; сигнальные метаболиты; рак.

ЦИТИРОВАТЬ:

Заболотнева А.А., Шатова О.П., Шестопалов А.В. Роль микробиотических метаболитов в канцерогенезе // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 40. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12863>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Zabolotneva AA, Shatova OP, Shestopalov AV. The role of microbiotic metabolites in carcinogenesis. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):40. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12863>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



СПЕКТР ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ СЕКВЕНИРОВАНИИ ТАРГЕТНОЙ ПАНЕЛИ «АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА»



© В.В. Захарова, Е.Н. Солодовникова, К.Г. Забудская, С.В. Попов

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Таргетные генетические панели — основной инструмент диагностики врожденных патологий в практике врача эндокринолога. Целью их выполнения является установление диагноза и определения оптимальной для конкретного пациента тактики лечения. Секвенирование следующего поколения таргетной генетической панели известных генов, мутации в которых ассоциированы с аденомами гипофиза, акрогигантизмом, многоузловым зобом и другими эндокринными неоплазиями, является инструментом первой линии генетической диагностики, что крайне необходимо для понимания патогенеза, улучшения прогноза и лечения таких пациентов.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 77 пациентов в возрасте от 5 до 40 лет. Для пробоподготовки использовалась прошедшая контроль качества геномная ДНК, полученная из образцов периферической крови. Подготовка геномных библиотек производилась согласно протоколу производителя с использованием авторской таргетной панели зондов. Секвенирование готовых библиотек осуществлялось методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) в режиме парно-концевого чтения (2x150п.о.) на платформе Illumina Nextseq 550. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg38), постобработку выравнивания, идентификацию и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию идентифицированных вариантов для всех известных транскриптов каждого гена из базы данных RefSeq.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам молекулярно-генетического метода исследования удалось подтвердить диагноз у 32% пациентов (n=25). У 52 пациентов генетическая причина не была выявлена, что в целом согласуется со средней выявляемостью для методик NGS. Патогенные и вероятно патогенные варианты были выявлены в генах *DICER1*, *PTEN*, *AIP*, *CHEK2*, *SDHA* и *MEN1*. Наиболее часто у исследуемой группы пациентов были обнаружены патогенные и вероятно патогенные варианты в гене *DICER1* (в том числе одна протяженная делеция), варианты с неопределенной клинической значимостью были выявлены в генах *PRKAR1A*, *APC*, *CDKN1B*. Среди выявленных генетических вариантов 12 были ранее описаны в литературе, а 13 выявлены впервые.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведение полноэкзомного и полногеномного секвенирования у пациентов без генетических находок по панельному секвенированию с целью поиска мутаций в известных генах и поиск новых генов-кандидатов, варианты в которых могут быть ассоциированы с развитием различных эндокринных новообразований, представляет собой перспективное направление генетических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: таргетные панели; секвенирование следующего поколения; NGS; аденомы гипофиза; многоузловой зоб.

ЦИТИРОВАТЬ:

Захарова В.В., Солодовникова Е.Н., Забудская К.Г., Попов С.В. Спектр генетических мутаций, выявляемых у пациентов при секвенировании таргетной панели «Аденомы гипофиза» // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 41. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12864>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Zakharova VV, Solodovnikova EN, Zabudskaya KG, Popov SV. Spectrum of genetic mutations detected in patients during sequencing of the target panel «Pituitary adenomas». *Endocrine surgery*. 2023;17(4):41. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12864>



ИДЕНТИФИКАЦИЯ РЕДКИХ ПАТОГЕННЫХ МУТАЦИЙ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ



© Э.М. Кагирова^{1*}, Р.И. Хусаинова², И.Р. Миннихметов²

¹ФГБОУ ВО МЗ РФ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре смертности среди гинекологических злокачественных новообразований и является гормонозависимой гетерогенной группой опухолей, каждая из которых имеет различия в патогенезе, спектре и частоте мутаций вовлеченных генов, ответе на терапию и прогнозе течения заболевания. У большинства больных диагностируют III–IV стадии заболевания, характеризующиеся неблагоприятным прогнозом. Наибольшая роль в развитии РЯ в настоящее время отводится гормональным и генетическим факторам. Около 26% всех случаев рака яичников обусловлены герминальными мутациями в ключевых генах-кандидатах и в средне- и низкопенетрантных генах, которые в отдельности обуславливают минимальный риск, но из-за мультипликативных и/или кумулятивных эффектов могут приводить к относительно высокому риску для носителей. В связи с чем цель нашего исследования заключается в идентификации редких патогенных вариантов у пациенток с РЯ.

МЕТОДЫ. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из венозной крови 65 женщин. Мас-совое параллельное секвенирование ДНК (NGS) проведено на платформе MiSeq (Illumina) с использованием набора реагентов «Соло-тест ABC».

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено 6 (9,2%) патогенных вариантов в генах *ATM*, *BRIP1*, *PPP2R2A*, *FANCL* и *RAD51C* у 10 (15%) пациенток с серозным типом РЯ. Среди них наибольшее количество патогенных мутаций было идентифицировано в гене *PPP2R2A* — с.1196G>A (p.Arg399His) у троих пациенток (4,6%). Продукт этого гена принадлежит к семейству регуляторных субъединиц В фосфатазы 2. Протеинфосфатаза 2 является одной из четырех основных Ser/Thr-фосфатаз и участвует в отрицательном контроле роста и деления клеток. По данным литературы, данная мутация ассоциирована с наследственным раком простаты в популяциях восточной Азии. В гене *RAD51C* были обнаружены мутации с.502A>T (p.Arg168Ter) у двоих пациенток (3%) и с.706-2A>G у одной пациентки (1,5%). Данный ген также входит в число генов гомологичной рекомбинации, которые, как известно, являются супрессорами опухолей. У двоих пациенток был обнаружен патогенный вариант с.507G>A (p.Gln169=) в гене *BRIP1* (3%), который нарушает консенсусный сайт сплайсинга и является относительно распространенной причиной aberrантного сплайсинга. Мутации в генах *ATM* (с.6095G>A(p.Arg2032Lys)) и *FANCL* (с.1035+1G>C) идентифицированы у двоих пациенток с частотой 1,5% каждая. При мутациях гена *ATM* и *FANCL* снижается количество кодируемого им белка и происходит его инактивация. Это ведет к сбою процессов репарации ДНК, нарушению клеточного цикла, подавлению апоптоза. Помимо этого, у двоих пациенток с серозным РЯ были обнаружены сочетанные варианты мутаций, которые, по данным литературы, приводят к большему риску развития РЯ за счет кумулятивного эффекта. Так, у одной пациентки мутация с.502A>T (p.Arg168Ter) в гене *RAD51C* была обнаружена совместно с мутацией с.3700_3704del (p.Val1234GlnfsTer8) в гене *BRCA1*. У другой пациентки мутация в гене *BRIP1* с.507G>A (p.Gln169=) выявлена совместно с с.1604A>G(p.Lys535Arg) в гене *CHEK2*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Молекулярно-генетическое исследование 65 женщин с РЯ показало наличие редких герминальных мутаций в генах *ATM*, *BRIP1*, *PPP2R2A*, *FANCL* и *RAD51C* (9,2%). Использование метода NGS позволило значительно повысить эффективность поиска мутаций у больных РЯ, доказав наличие широкого спектра редких патогенных мутаций, что может дать фундаментальные знания о патогенезе их опухолей. Эта генетическая оценка может помочь определить потенциальные мишени для конкретных лекарств, например, ингибиторов PARP и алкилирующих агентов, а также для принятия решений о стратегии лечения. Вместе с тем обнаружение редких патогенных мутаций у здоровых женщин может оправдать более интенсивные и персонализированные программы медицинского наблюдения пациенток из групп риска, химиопрофилактические подходы и/или профилактические операции. Помимо этого, особый интерес для дальнейшего исследования представляют комбинации герминальных мутаций для оценки риска развития и уровня патологического эффекта для пациентов с наследственным РЯ.

ЦИТИРОВАТЬ:

Кагирова Э.М., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р. Идентификация редких патогенных мутаций при наследственном раке яичников // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12865>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Kagirova EM, Khusainova RI, Minniakhmetov IR. Identification of rare pathogenic mutations in hereditary ovarian cancer. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12865>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 1 ТИПА



© И.А. Кацобашвили*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) — синдром Вермера — это наследственная патология наиболее часто характеризуется наличием патологии околощитовидных желез (гиперплазии или аденомы), нейроэндокринной опухолью (НЭО).

ЦЕЛЬ. Продемонстрировать значимость своевременного скрининга и лечения синдрома МЭН-1 для профилактики возможных осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациентка А., 25 лет, обратилась с жалобами на избыточный вес, нарушение менструального цикла (отсутствие менструаций в течение 3 месяцев), головную боль, общую слабость. В ходе обследования подтвержден клинический синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа: *первичный гиперпаратиреоз* (ПГПТ): гиперкальциемия — Са скорр. 2,71 ммоль/л (2,15–2,55), нормокальциурия 6,78 ммоль/сут (2,5–8,5) на фоне повышения паратгормона до 116,8 пг/мл (16–65). По результатам методов топической диагностики (УЗИ, скинтиграфия околощитовидных желез с ОФЭКТ/КТ) подтверждено наличие образования левой нижней околощитовидной железы размерами 2,9х2,2х1,3 см. Ввиду наличия у пациентки в анамнезе пролактин-секретирующей микроаденомы гипофиза, первичного гиперпаратиреоза проведено обследование на предмет компонентов синдрома МЭН-1. По результатам гормональных исследований подтверждено повышение пролактина крови (733,7 мЕд/л) на фоне терапии каберголином 0,25 мг в неделю, данных за наличие других нарушений функций аденогипофиза не получено (ТТГ, ИФР-1, ФСГ, ЛГ, ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, кортизол суточной мочи — в пределах нормальных значений). По результатам МРТ головного мозга подтверждено наличие *микроаденомы гипофиза* размерами 5,5х6,3х5,5 мм с пара(D)селлярным распространением, Knosp I. По данным КТ органов брюшной полости с забрюшинным пространством, выявлены *нейроэндокринные образования головки поджелудочной железы* размерами 7х6 мм и 7х5 мм. Хромогранин А, гастрин — выше референса. В ходе генетического тестирования панели «Гиперпаратиреоз» в гене MEN1 (NM 130799.2) в 4 экзоне обнаружен ранее описанный в литературе вариант (HG38, chr11:64807677A>G, c.658T>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене (p.Trp220Arg) с глубиной покрытия 118х (rs1085307971). Из осложнений выявленных компонентов МЭН-1 по результатам DEXA наблюдалось: снижение МПК ниже значений, ожидаемых по возрасту, в поясничном отделе позвоночника (до -2,0 SD по Z-критерию в L1–L4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, при диагностике первичного гиперпаратиреоза врач должен исключать синдром МЭН-1. Для его верификации рекомендовано проведение генетического исследования. Пациенты с установленным синдромом МЭН-1 должны находиться под контролем эндокринолога, онколога, проходя регулярный мониторинг состояния.

ЦИТИРОВАТЬ:

Кацобашвили И.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Клинический случай синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 43. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12866>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Katsobashvili IA, Pigarova EA, Dzeranova LK. A clinical case of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):43. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12866>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ PD-L1 И ИЛ-17А В КРОВИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ



© И.В. Кирилина^{1*}, А.В. Шестопалов^{1,2}, С.А. Румянцев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Иммуноterapia стала перспективной терапевтической стратегией в лечении онкологических заболеваний и дала новые возможности и успехи в борьбе с различного рода опухолями, в том числе с агрессивной меланомой. Одним из направлений иммунотерапии является воздействие на ингибиторы контрольных точек: PD-1, PD-L1, CTLA-4. Уже получены убедительные данные в лечении пациентов, отвечающих на иммунотерапию, целью которой является направить работу иммунной системы, главным образом цитотоксических Т-лимфоцитов, против опухолевого клона. Обнаружение экспрессии PD-L1 на белой и бурой жировой тканях позволяет жировую ткань рассматривать в качестве фактора, содействующего ускользанию опухолевых клеток от иммунного ответа и тем самым увеличивающим вероятность развития онкологических и аутоиммунных заболеваний.

ЦЕЛЬ. Изучение уровня PD-L1 и ИЛ-10 у здоровых детей и подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 94 здоровых ребенка и подростка (SDS ИМТ<+1,0) в возрасте 11 [13–15] лет и 86 детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением I–III степени (SDS ИМТ>+2,0) в возрасте 11 [13–15] лет. Объект исследования — венозная кровь, полученная из локтевой вены. Уровень PD-L1 и ИЛ-17А в сыворотке крови оценивался методом мультиплексного иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенный анализ позволил выявить повышение уровня PD-L1 ($p=0,060$) у детей и подростков с ожирением, что также сопровождалось статистически значимым увеличением содержания в крови ИЛ-17А ($p=0,038$). При делении групп по гендерному принципу значимой разницы в содержании PD-L1 и ИЛ-17А не выявлено ($p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, дети с ожирением характеризуется повышенными уровнями PD-L1 и ИЛ-17А, что относит их в группу риска онкологических и аутоиммунных процессов.

ЦИТИРОВАТЬ:

Кирилина И.В., Шестопалов А.В., Румянцев С.А. Особенности уровней PD-L1 и ИЛ-17А в крови у детей и подростков // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 44. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12867>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Kirilina IV, Shestopalov AV, Rumyantsev SA. Features of PD-L1 and IL-17A levels in the blood of children and adolescents. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):44. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12867>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ИЗМЕНЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНОЙ РОЛИ ЛИГАНДА 1 БЕЛКА ПРОГРАММИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ (PD-L1) ПРИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ОЖИРЕНИЯ



© И.М. Колесникова^{1,2*}, О.П. Шатова^{1,2}, С.А. Румянцев^{1,2}, А.В. Шестопалов^{1,2}

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Лиганд 1 белка программируемой клеточной смерти (PD-L1) играет значительную роль в ускользании опухоли от иммунного ответа. Однако иммуносупрессивное действие PD-L1 связано и с позитивными эффектами: формирование иммунной толерантности кишечной стенки и ее защита от аутоиммунного повреждения, а также ограничение воспаления в жировой ткани при ожирении. Учитывая, что ожирение ассоциировано с вялотекущим системным воспалением, изменением состава кишечного микробиома и проницаемости кишечной стенки, интерес представляет регуляторная роль PD-L1 у пациентов с различными метаболическими фенотипами ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 149 здоровых доноров, 70 пациентов с метаболически здоровым ожирением (МЗО) и 84 пациента с метаболически нездоровым ожирением (МНЗО). В крови участников исследования определяли концентрации PD-L1, про- и противовоспалительных цитокинов, а также метаболитов триптофана, представляющих сигнальные молекулы в системе «организм-хозяин — микробиом». Также определяли содержание метаболитов триптофана в кале.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Концентрация PD-L1 не различалась у здоровых доноров и пациентов с ожирением вне зависимости от метаболического фенотипа. Однако ожирение сопровождалось изменением взаимосвязей между PD-L1 и цитокинами, PD-L1 и метаболитами триптофана. В контрольной группе наблюдалась слабая ассоциация PD-L1 с IL-10 ($r_s=0,224$, $p<0,01$) и TNF α ($r_s=0,222$, $p=0,01$), что демонстрирует роль PD-L1 в поддержании баланса про- и противовоспалительных цитокинов у здоровых доноров. МЗО приводило к появлению положительной связи между PD-L1 и индолами кала: индол-карбоксальдегидом ($r_s=0,369$, $p<0,05$), индол-ацетатом ($r_s=0,365$, $p<0,05$) и индол-акрилатом ($r_s=0,356$, $p<0,01$). Подобное указывает на протективную роль микробиоты в формировании противовоспалительного потенциала кишечника и может быть одним из механизмов снижения кишечной проницаемости, характерной для пациентов с МЗО. У пациентов с МНЗО содержание PD-L1 коррелировало с концентрацией хинолиновой кислоты в кале ($r_s=0,369$, $p<0,05$) и индол-карбоксальдегида в крови ($r_s=0,311$, $p<0,05$). Появление ассоциации PD-L1 с уровнем индолов микробного происхождения в крови может указывать на несостоятельность протективного эффекта микробиоты на кишечную стенку и увеличение кишечной проницаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Ожирение связано с появлением ассоциации PD-L1 с содержанием метаболитов кишечной микробиоты в крови и кале. При этом у пациентов с МЗО подобные изменения указывают на протективное действие микробиоты на поддержание иммунной толерантности кишечной стенки, тогда как при МНЗО свидетельствуют об увеличении ее проницаемости. Подобные наблюдения помогают приблизиться к пониманию роли ожирения в развитии онкологических и аутоиммунных патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: PD-L1; метаболически здоровое ожирение; метаболически нездоровое ожирение.

ЦИТИРОВАТЬ:

Колесникова И.М., Шатова О.П., Румянцев С.А., Шестопалов А.В. Изменение регуляторной роли лиганда 1 белка программируемой клеточной смерти (PD-L1) при разных фенотипах ожирения // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 45. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12868>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Kolesnikova IM, Shatova OP, Rumyantsev SA, Shestopalov AV. Change in the regulatory role of ligand 1 of the protein of programmed cell death (PD-L1) in different phenotypes of obesity. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):45. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12868>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПРОБЛЕМЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГОРМОНАЛЬНО НЕАКТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА



© А.М. Лапшина*, Н.В. Болдина

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Клинически неактивные («немые») нейроэндокринные опухоли гипофиза — это опухоли передней доли гипофиза, способные синтезировать гормоны, но без симптомов гиперсекреции гормонов с преобладанием признаков масс-эффекта. Составляют 22–54% среди всех нейроэндокринных опухолей гипофиза (НэоГип). Вызывают диагностические сложности у врачей различных специальностей.

В соответствии с классификацией ВОЗ опухолей органов эндокринной системы от 2022 г. среди НэоГип выделяют 4 основных клеточных типа опухолей: Pit1-позитивные (из соматотрофных, пролактотрофных и тиреотрофных клеток), Tpit-позитивные (из кортикотрофных клеток), SF1-позитивные (из гонадотрофных клеток) и неопределенного клеточного типа. Среди гормонально-неактивных-опухолей (ГНО) диагностируют все представленные клеточные типы. Определение клеточного типа опухолей является ключевым аспектом для их прогноза. Для диагностики клеточного типа используют широкую панель антител, включающую антитела к гормонам гипофиза (АКТГ, СТГ, ПРЛ, ТТГ, ЛГ и ФСГ), транскрипционным факторам (Pit1, Tpit, SF1), низкомолекулярным цитокератинам, нейроэндокринным маркерам. Такая широкая панель позволяет детально исследовать иммунофенотип гормонально-неактивных опухолей гипофиза. В структуре гормонально-неактивных опухолей преобладают новообразования из гонадотрофных клеток. Определенную проблему представляют ноль-клеточные опухоли без экспрессии гормонов гипофиза, транскрипционных факторов, цитокератинов, что требует проведение тщательной морфологической диагностики и при необходимости дифференциальной диагностики с опухолями нейروهипофиза, селлярными параганглиомами, вторичными опухолями гипофиза. Клинические проявления ГНО имеют широкий спектр от полного отсутствия признаков гормональной активности до слабо выраженных проявлений гиперсекреции гормонов гипофиза. Такой клинической картине соответствует определенный морфологический субстрат. Существуют такие необычные варианты течения ГНО, как двойные опухоли (один из клеточных компонентов может иметь клиническую картину гиперсекреции гормонов гипофиза, второй — нет) или изначально «немые» опухоли могут трансформироваться в гормонально активные (более характерно для кортикотрофных опухолей). Именно определение иммунофенотипа полностью раскрывает особенности указанных новообразований. Перспективными исследованиями по праву считается изучение полного экзоста и транскриптома ГНО.

Таким образом, анализ особенностей клинической картины, морфологического строения и данных молекулярно-генетических исследований позволит наиболее подробно изучить столь разнообразные новообразования и выбрать наиболее оптимальную тактику ведения таких пациентов.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лапшина А.М., Болдина Н.В. Проблемы морфологической диагностики гормонально неактивных опухолей гипофиза // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 46. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12869>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lapshina AM, Boldina NV. Problems of morphological diagnosis of hormonally inactive pituitary tumors. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):46. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12869>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ ШЕЙКИ МАТКИ



© К.В. Ленкова^{1*}, Р.К. Минязева², Р.И. Хусаинова³, И.Р. Гилязова^{1,2}, И.Р. Миннихметов³

¹Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

³ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 604 127 случаев рака шейки матки (РШМ). Основная причина возникновения и развития РШМ — онкогенные штаммы папилломавируса человека (ВПЧ). Однако в 80–90% случаев ВПЧ элиминируется спонтанно в течение 2 лет. Формирование РШМ зависит от генетических и эпигенетических факторов, но его молекулярный патогенез до сих пор не раскрыт.

ЦЕЛЬ. Идентификация вероятно патогенных изменений в генах *TP53*, *MTHFR* и *F5* среди больных РШМ, проживающих в Республике Башкортостан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материал — ДНК 108 женщин с клиническим диагнозом «РШМ», выделенная из периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции по Mathew (1984). Проведен NGS-анализ с использованием кастомной панели, состоящей из 48 генов, с помощью секвенатора MiSeq Series (Illumina) и набора реагентов MiSeq Reagent Kit v2 (300-циклов) (Illumina). Подготовка библиотек осуществлялась при помощи набора реактивов и методики KAPA HyperCap Workflow v3.0 (Roche Diagnostics) согласно инструкции производителя. Вторичный анализ данных выполнен на базе ресурса Illumina Base Space в приложении «BWA Enrichment» (Illumina). Третичный — с использованием базы данных Variant Interpreter (Illumina).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 87% (94/108) пациентов была выявлена миссенс-мутация в кодоне 72 гена *TP53* (с.215C>G, p.Pro72Arg, rs1042522), 45 из них в гомозиготном, 49 — в гетерозиготном состоянии. Мутации гена *P53* являются распространенным генетическим событием при большинстве видов рака, и многие такие мутации увеличивают пролиферацию клеток, препятствуют апоптозу и часто приводят к генетической нестабильности. Эффект варианта p.Pro72Arg гена *P53* при различных видах рака вызывает споры. Например, Storey A. и его коллеги показали, что вариант белка Arg72 в гомозиготном состоянии может увеличить восприимчивость к раку шейки матки, связанному с ВПЧ, в семь раз. Напротив, Liu G. и его коллеги сообщили, что вариант Pro72 связан с повышенным риском аденокарциномы легких и плоскоклеточного рака. В другом исследовании, проведенном Twi с соавт., сообщалось, что гетерозиготный вариант Arg/Pro связан с повышенным риском плоскоклеточного гипоглоточного рака. У 49% пациентов с РШМ (53/108) был выявлен миссенс-вариант с.665G>A, p.Ala222Val, rs1801133 гена *MTHFR*, 7 из них в гомозиготном состоянии, 46 — в гетерозиготном. У 53,7% пациентов (58/108) выявлена миссенс-мутация с.1286A>C, p.Glu429Ala, rs1801131 в гене *MTHFR*, 10 — в гомозиготном состоянии и 48 — в гетерозиготном. Мета-анализ, проведенный Wang S. с соавт., предполагает, что варианты rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR* коррелируют с риском возникновения РШМ. У всех пациентов (100%) была выявлена синонимическая замена p.Arg534= (с.1601T>C) гена *F5*, причем у 104 — в гомозиготном состоянии и у 4 — в гетерозиготном. В этой же позиции находится вариант rs6025, при котором замена с.1601G>A приводит к миссенс-мутации p.Arg534Gln, широко известной как лейденский вариант фактора V, и вызывает повышенный риск венозной тромбоэмболии. В литературе появилась информация о том, что активация системы свертывания крови связана с более высоким риском инвазии, метастазов и, в конечном итоге, с худшим исходом. Рецептор F5, связанный с белком адгезии G (ADGRF5), участвует в неопластической трансформации некоторых типов рака, например, при колоректальном раке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты вносят вклад в изучение генетической предрасположенности к РШМ, необходимо проведение дальнейших исследований с целью оценки распространенности выявленных изменений в соответствующих популяционных выборках для определения их клинической значимости.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ленкова К.В., Минязева Р.К., Хусаинова Р.И., Гилязова И.Р., Миннихметов И.Р. Поиск генетической предрасположенности к раку шейки матки // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 47. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12870>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lenkova KV, Minyazeva RK, Khusainova RI, Gilyazova IR, Minniakhmetov IR. Search for a genetic predisposition to cervical cancer. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):47. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12870>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АГРЕССИВНОЙ СОМАТОТРОПИНОМЫ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ РАННЕЕ ПРОВЕДЕННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ



© Д.В. Лисина*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, А.Ю. Григорьев, А.М. Лапшина

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Примерно 10% аденом гипофиза демонстрируют агрессивность, что проявляется быстрым и инвазивным ростом, частыми рецидивами, высоким индексом Ki-67 и резистентностью к традиционным методам лечения. Признаком агрессивности может также быть появление гормональной активности у ранее «немых» аденом гипофиза, что также должно обратить на себя внимание клинициста.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Пациентке И., 43 лет, в 2014 г. проведено транссепто-трансфеноидальное удаление макроаденомы гипофиза с эндо-, супра-, латероселлярным распространением размерами 19,2x18,6x15,6 мм. Гормональная активность аденомы до хирургического лечения не исследовалась, по результатам послеоперационного патоморфологического исследования диагностирована эозинофильная аденома гипофиза.

В дальнейшем на динамическом наблюдении у эндокринолога пациентка не состояла. Впервые повышение ИФР-1 до 357 нг/мл (82–279) отмечено в 2015 году.

В 2023 г. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», где при проведении МРТ головного мозга отмечен продолженный рост аденомы гипофиза: в полости деформированного турецкого седла визуализировано образование размерами 31,5x20x15,5 мм с эндо-, инфра-, супра-, латеро- (D, knosp IV), с выраженным антеселлярным распространением. В ходе гормонального исследования крови у пациентки была подтверждена акромегалия: ИФР-1 624,2 нг/мл (51–271), СТГ 6,82 нг/мл (0,06–6,9). Пациентке проведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия (ТНАЭ) с удалением части опухоли ввиду невозможности радикального удаления латероселлярного и антеселлярных компонентов, по данным патоморфологического исследования диагностирована хромофобная аденома гипофиза. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках обнаружено слабо выраженное окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток с антителами к СТГ, индекс метки Ki-67=2,2%, а также умеренно выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 2 и 5 подтипов на мембране до 80% опухолевых клеток - нейроэндокринная редкограничурованная соматотрофная опухоль гипофиза. В раннем послеоперационном периоде подавления уровня СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста получено не было: СТГ 0 мин — 3,85 нг/мл, СТГ +30 мин — 3,67 нг/мл, СТГ +60 мин — 3,01 нг/мл, СТГ +90 мин — 2,41 нг/мл, СТГ +120 мин — 2,29 нг/мл.

При выписке пациентке рекомендована терапия пролонгированными аналогами соматостатина и консультация нейрорадиолога с целью решения вопроса о необходимости проведения лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представленный клинический случай отражает важность проведения первичного гормонального и иммуногистохимического исследований после хирургического лечения для определения тактики ведения пациента, а также изучения механизмов, приводящих к агрессивности аденом гипофиза, в т.ч. с изменением патоморфологических характеристик опухоли.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лисина Д.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Григорьев А.Ю., Лапшина А.М. Клинический случай агрессивной соматотропиномы у пациентки после ранее проведенного хирургического лечения // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 48. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12871>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lisina DV, Pigarova EA, Dzeranova LK, Grigoriev AYU, Lapshina AM. A clinical case of aggressive somatotropinoma in a patient after previously performed surgical treatment. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):48. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12871>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОГЕННОСТИ ПАРАТГОРМОН-КОДИРУЕМОЙ AAV-ВЕКТОРНОЙ ВАКЦИНЫ В МЫШИНОЙ МОДЕЛИ



© М.Ю. Логинова*, А.О. Гончаренко, К.Ю. Трутнева, А.А. Девяткин, П.В. Белоусов, Е.Д. Ивлев, П.Ю. Волчков

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Паратиреоидная карцинома (ПК) — редкое злокачественное заболевание одной или нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ). Пациенты с опухолями ОЩЖ характеризуются повышенным образованием и выделением паратгормона (ПТГ), вследствие чего у них развивается высокий уровень гиперкальциемии и множественные осложнения. ПК характеризуется тяжелым течением и высокой частотой рецидивов (23–51%) после лечения, золотым стандартом которого остается хирургическое вмешательство «единым блоком». Лечение рецидивов также хирургическое, т.к. чаще всего ПК радио- и химиорезистентна. Большой интерес представляют подходы генной и иммунной терапии ПК. Однако к настоящему времени известны только единичные попытки иммунотерапии ПК, основанные на иммунизации синтетическими пептидами ПТГ человека и использовании дендритных клеток пациента. Эти подходы не всегда были эффективны, оставляя актуальным вопрос разработки генотерапевтической вакцины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Мы создали вакцину на основе аденоассоциированного вирусного (AAV) вектора в двух вариантах — с участком, кодирующим мышинный паратгормон (AAV-мПТГ), и с участком, кодирующим еще мембранный якорь GPI, оставляя экспрессирующийся мПТГ заякоренным в мембране клеток (AAV-мПТГ-GPI). Вакцина была введена мышам линии C57BL/6 внутримышечно. Животные были разбиты на 3 группы по 5 в каждой. Первая группа была контрольная, вторая группа была вакцинирована конструкцией мПТГ, а третья группа — конструкцией мПТГ-GPI. Титр вируса составлял 1×10^{11} , серотип — AAV2. Через 2 недели была проведена бустерная вакцинация в тех же дозах. Серотип — AAV9. Животные были выведены из эксперимента через 6 недель после введения бустера. Субпопуляционный состав спленоцитов мышей анализировали с помощью проточной цитометрии на клеточном сортере BD FACS Aria III. Способность вакцины вызывать специфический ответ оценивали с помощью IFN- γ ELISpot и теста на пролиферативную активность спленоцитов (после специфического воздействия (пулом пептидов к мышинному ПТГ) и неспецифического воздействия (частицы анти-CD3/CD28)) по CFSE-сигналу, измеряемому с помощью проточной цитометрии. Пул пептидов ПТГ был выбран на основе предсказания их связывания с молекулой MHC I *in silico*.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Спленоциты мышей, вакцинированных конструкцией мПТГ-GPI, делились медленнее в ответ на неспецифический стимул Т-кл.рецептора. К 3-му дню отмечалось 49,7% $\pm$ 14,1 поделившихся клеток, тогда как в группе невакцинированных мышей — 79,1 $\pm$ 8,2, а в группе спленоцитов мышей, вакцинированных конструкцией мПТГ, — 74,8 $\pm$ 17,43. Также в группе мышей после вакцинации мПТГ-GPI среди спленоцитов отмечался повышенный уровень активированных CD4+CD25+ Т-клеток и тренд к увеличению количества регуляторных Т-клеток. Специфический стимул (пул пептидов к мПТГ в двух разных концентрациях) не привел к изменению продукции IFN γ ни в одной из двух экспериментальных группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мы не обнаружили специфический иммунный ответ на трансген мПТГ. Существует множество факторов, влияющих на иммуногенность трансгена, доставляемого с помощью AAV-векторов. Магнитуа иммунного ответа критичным образом зависит от протокола. Однако мы увидели замедление деления спленоцитов мышей после вакцинации мПТГ-GPI в ответ на неспецифический стимул Т-клеточного рецептора. Мы предполагаем, что это замедление может быть связано с повышением порога активации Т-клеток, что кажется естественным на фоне повторяющейся стимуляции дендритных клеток антигеном мПТГ, который остался на мембране вакцинированных клеток. Этот антиген может оказаться слабым для инициации созревания ДК и индукции полноценного иммунного ответа к мПТГ, но способным вызывать индукцию толерантности к этому антигену.

ЦИТИРОВАТЬ:

Логинова М.Ю., Гончаренко А.О., Трутнева К.Ю., Девяткин А.А., Белоусов П.В., Ивлев Е.Д., Волчков П.Ю. Исследование иммуногенности паратгормон-кодированной AAV-векторной вакцины в мышинной модели // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 49. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12872>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Loginova MYu, Goncharenko AO, Trutneva KYu, Devyatkin AA, Belousov PV, Ivlev ED, Volchikov PYu. Study of immunogenicity of parathyroid hormone-encoded AAV vector vaccine in a mouse model. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):49. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12872>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



РОЛЬ НК-КЛЕТОК В ТЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ



© М.Ю. Логинова*, А.О. Гончаренко, Е.Н. Захарова, В.В. Мазеева, Л.У. Джемилева, Д.Н. Лаптев, М.П. Колтакова, О.Б. Безлепкина, И.И. Голодников, М.В. Шестакова, С.А. Румянцев

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. НК-клетки, или естественные киллеры, занимают промежуточное положение между врожденным и адаптивным иммунитетом, регулируя иммунный ответ за счет своих цитолитических свойств и способности продуцировать разнообразные цитокины. Участие НК-клеток в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний бесспорно, но к настоящему времени их роль до конца не раскрыта и остается противоречивой. Данное исследование направлено на разработку методических подходов и стратегии анализа субпопуляций НК-клеток в качестве прогностических и предиктивных маркеров эффективности терапии и прогноза течения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Мы разработали многоцветные панели для проточной цитометрии с целью анализа субпопуляций НК-клеток в периферической крови пациентов с сахарным диабетом 1-го типа у детей и взрослых. Проанализировано 65 детей и 12 взрослых пациентов. Анализ проводили на проточном цитометре LSRFortessa (BD Bioscience, США) с ПО Diva. В каждом образце анализировали 5000 событий в целевом гейте лимфоцитов. Использовали моноклональные антитела к следующим антигенам: CD3, CD19, CD16, CD56, CD8, CD4, CD161, TCR Va24-Ja18, TCR Va7.2-Ja33, CD38, EOMES, NKG2A, PD-1, LAG-3, TIM-3, TIGIT, CD95. Измеряли следующие субпопуляции НК-клеток: тотальные НК-клетки, регуляторные НК-клетки, цитокин-продуцирующие НК-клетки, промежуточные НК-клетки, эффекторные НК-клетки, цитолитические НК-клетки, незрелые НК-клетки. Также субпопуляции НК-Т-клеток, в том iNKT и ассоциированные со слизистой оболочкой инвариантные Т-клетки, MAIT. Во всех субпопуляциях НК- и НК-Т-клеток оценивали ко-экспрессию активационных CD38, EOMES и ингибирующих молекул — CD161, NKG2A. Регуляторный статус устанавливали по экспрессии контрольных точек иммунитета: PD-1, LAG-3, TIM-3, TIGIT. Цитотоксический потенциал оценивали по продукции гранзима В и перфорина. Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPadPrism 8 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработаны многоцветные панели для проточной цитометрии и предложены стратегии многоступенчатого гейтирования субпопуляций НК- и НК-Т-клеток в периферической крови. Получены данные по частоте встречаемости в периферической крови мажорных и минорных субпопуляций НК- и НК-Т-клеток в периферической крови пациентов с сахарным диабетом 1-го типа у детей и взрослых. Выявлены закономерности экспрессии функциональных маркеров. Определены корреляционные зависимости между частотой различных субпопуляций с различным функциональным статусом и стадией заболевания, осложнениями в виде кетоацидоза, уровнем аутоантител, количеством С-пептида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На данном этапе исследования показана зависимость клинических и иммунологических показателей у больных сахарным диабетом 1-го типа. В зависимости от стадии заболевания и взаимодействия с другими иммунными клетками, НК-клетки, обладающие цитотоксическими и регуляторными свойствами, могут являться обоюдоострым звеном иммунной системы, вызывая противоположное действие. Установленные закономерности, безусловно, требуют подтверждения большим количеством наблюдений.

ЦИТИРОВАТЬ:

Логинова М.Ю., Гончаренко А.О., Захарова Е.Н., Мазеева В.В., Джемилева Л.У., Лаптев Д.Н., Колтакова М.П., Безлепкина О.Б., Голодников И.И., Шестакова М.В., Румянцев С.А. Роль НК-клеток в течении сахарного диабета 1-го типа у детей и взрослых // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 50. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12873>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Loginova MYu, Goncharenko AO, Zakharova EN, Mazeeva VV, Dzhemileva LU, Laptev DN, Koltakova MP, Bezlepkina OB, Golodnikov II, Shestakova MV, Rumyantsev SA. The role of NK cells during type 1 diabetes mellitus in children and adults. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):50 doi: <https://doi.org/10.14341/serg12873>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕЛАНОМЫ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© А.Ю. Луговская*, Л.Е. Гуревич, В.Е. Шикина, И.А. Иловайская

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Случайно выявленные образования поджелудочной железы (ПЖЖ) считаются редкой находкой с частотой встречаемости *in vivo* менее 1%. Изолированное метастазирование в ПЖЖ встречается крайне редко и составляет 2–5% всех злокачественных новообразований ПЖЖ, метастазирование меланом в ПЖЖ составляет и во все <1%. Метастазы в ПЖЖ могут напоминать первичные злокачественные новообразования, такие как потоковая карцинома или нейроэндокринные опухоли. Здесь мы представляем уникальный случай злокачественной меланомы с изолированным метастазированием в ПЖЖ.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Пациент Р., 65 лет, из анамнеза известно, что в 2010 г. был установлен диагноз «Меланома кожи туловища» рТхN0M0, было проведено широкое иссечение меланомы кожи с последующей иммунотерапией «Интерферон» в 2010–2011 гг. Тогда же был установлен диагноз «Сахарный диабет 2 типа», находился на пероральных сахароснижающих препаратах. С сентября 2021 г. стал отмечать снижение уровня гликемии <3 ммоль/л, сопровождающееся потливостью, дрожью в теле, сердцебиением и чувством голода, которое купировалось приемом быстроусвояемых углеводов. При обследовании, по данным УЗИ органов брюшной полости, было выявлено образование головки ПЖЖ. По данным МСКТ, образование ПЖЖ округло-овальной формы, с четкими контурами, накапливающее контраст, размерами 21х17х16 мм. Была проведена 36-часовая проба с голоданием, по итогам которой данных за наличие инсулиномы получено не было (гликемия 2,8 ммоль/л, инсулин 1,9 мкМЕ/мл (2,6–24,9), С-пептид 220 пмоль/л (260–1730). Онкомаркеры СА19-9, РЭА, хромогранин А-в пределах нормы. Дважды была выполнена эндоскопическая биопсия образования ПЖЖ под УЗИ-контролем: информативных данных о характере неоплазии не получено. Через 6 месяцев при динамическом обследовании была отмечена отрицательная динамика, размеры образования, по данным МСКТ, увеличились до 27х21х20 мм, было рекомендовано проведение хирургического лечения, однако на тот момент пациент от предложенного лечения воздержался. По данным МСКТ, еще через 6 месяцев образование увеличилось до 38х26х31 мм. Была проведена гастропанкреатодуоденальная резекция. По данным гистологического исследования, определялось разрастание опухоли солидного строения с большим количеством митозов (>20 на 10РПЗ). Для определения гистогенеза опухоли выполнено ИГХ-исследование: клетки опухоли интенсивно экспрессировали Мелан А и S100, отсутствовала экспрессия хромогранина А, цитокератинов 5/6,19, ЭМА, средний индекс Ki67=45%. Таким образом, при помощи патоморфологического исследования образование было верифицировано как метастаз эпителиоидно-клеточной беспигментной меланомы в ПЖЖ. В настоящий момент пациент проходит дополнительное обследование для исключения множественного метастатического процесса меланомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Данный клинический случай демонстрирует сложность верификации диагноза на всех этапах лечения и необходимость мультидисциплинарного подхода при образованиях ПЖЖ.

ЦИТИРОВАТЬ:

Луговская А.Ю., Гуревич Л.Е., Шикина В.Е., Иловайская И.А. Клинический случай меланомы с метастатическим поражением поджелудочной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 51. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12874>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lugovskaya AYU, Gurevich LE, Shikina VE, Ilovaiskaya IA. A clinical case of melanoma with metastatic pancreatic lesion. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):51. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12874>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ. СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ



© А.Ю. Луговская*, М.В. Кац, И.А. Иловайская

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Феохромоцитомы (ФХЦ), или надпочечниковые параганглиомы, — нейроэндокринные опухоли, происходящие из клеток мозгового вещества надпочечников и продуцирующие катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин). Большинство пациентов с ФХЦ можно отнести к 2 типу молекулярно-генетическому кластеру опухолей (киназно-сигнальному), который характеризуется преимущественно адренергическим фенотипом и ассоциирован с кризовым течением артериальной гипертензии (АГ). Повышенный уровень катехоламинов определяет широкий спектр неврологических, метаболических и кардиоваскулярных проявлений, что в некоторых случаях может затруднять раннюю диагностику заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Мы проанализировали данные с 2011 по 2023 гг., 92 пациента с гистологически и иммуногистохимически верифицированным диагнозом ФХЦ, из них 60 женщин и 32 мужчины в возрасте от 22 до 88 лет (медиана — 50 лет).

РЕЗУЛЬТАТЫ. По данным КТ, объем ФХЦ варьировал от 4,72 см³ до 2070 см³ (медиана 86,4 см³), нативная плотность ФХЦ от +9 HU до +96 HU (медиана +41 HU).

Наиболее часто встречающимся симптомом была АГ, которая отмечалась у 88 пациентов (95,65%), среди них у 69 человек (78,4%) наблюдалось кризовое течение АГ и у 12 пациентов (13,6%) — постоянная форма АГ. Медиана артериального давления (АД) составила 200/125 мм рт. ст. Эпизоды тахикардии наблюдались у 36 пациентов (39%). Среди других наиболее частых симптомов оказалась головная боль, которая отмечалась у 49 больных (53%), боли в поясничной области у 22 пациентов (24%) и потливость — у 17 (18%). Чувство тревоги, тошнота, побледнение или покраснение лица встречались гораздо реже.

По данным лабораторного обследования, преобладал смешанный тип секреции, т. е. повышение секреции и адреналина, и норадреналина (45 пациентов, 49% случаев), у 18 пациентов (20%) оказался норадреналиновый тип секреции, редко встречался адреналиновый (6 пациентов, 7%). Интересно, что у 10 (11%) пациентов не отмечалось повышение секреции катехоламинов, несмотря на верифицированную в дальнейшем ФХЦ. Возможно, у них имелся дофаминовый тип секреции, который в настоящее время в рутинной клинической практике не доступен для определения по техническим причинам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В нашем исследовании у большинства пациентов с предположительной принадлежностью ко 2 молекулярно-генетическому кластеру преобладал именно смешанный тип секреции катехоламинов, а кризовое течение АГ встречалось не во всех случаях. Полученные результаты формируют новый взгляд на взаимосвязь молекулярно-генетического кластера и клинко-биохимического фенотипа. Отсутствие секреции катехоламинов не исключает наличие феохромоцитомы у больных с артериальной гипертензией и опухолью надпочечников с высокой нативной плотностью, что необходимо учитывать при выборе антигипертензивной терапии и/или предоперационной подготовке.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитомы; параганглиома; катехоламины.

ЦИТИРОВАТЬ:

Луговская А.Ю., Кац М.В., Иловайская И.А. Особенности клинических и лабораторно-инструментальных проявлений феохромоцитомы. Собственные данные // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 52. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12875>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lugovskaya AYU, Katz MV, Ilovaiskaya IA. Features of clinical and laboratory-instrumental manifestations of pheochromocytoma. Own data. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):52. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12875>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ЙОДИНДУЦИРОВАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НЕУЧТЕННЫЙ ФАКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ



© Н.Л. Лысоволенко^{1*}, И.Э. Алексеев¹, Ю.В. Молдованова¹, С.В. Терехова¹, А.Д. Кондрашкина², У. Станоевич^{1,2}, И.В. Станоевич^{2,3}

¹ОБУЗ «Курский областной научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова», Курская область

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Нарастающая распространенность дисфункции щитовидной железы, вызванной йодсодержащими контрастными веществами (ЙКВ), связана с необходимостью визуализации сосудистого русла в urgentной кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, онкологии и др. Проведение компьютерной томографии с ЙКВ входит в стандарт диагностики большинства злокачественных опухолей для уточнения топографо-анатомических взаимоотношений первичной неоплазии, верификации клинической стадии — обнаружения регионарных или отдаленных метастазов, выявления рецидивов или прогрессирования при выполнении исследования в динамике. При увеличении количества исследований частота йодиндуцированного нарушения функции щитовидной железы нарастает, достигая 15%. Несмотря на значимую роль тиреоидного статуса в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, его исходная и динамическая оценка в процессе противоопухолевого, в том числе полихимиотерапевтического лечения, не является обязательной. Не исключено, что изменение функции щитовидной железы под действием ЙКВ может служить важным способствующим фактором клинической реализации кардиоваскулярной токсичности полихимиотерапии.

ЦЕЛЬ. Оценка тиреоидного статуса больных, госпитализированных в химиотерапевтическое отделение, для проведения первого курса полихимиотерапии по поводу рака желудка или толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одномоментное когортное исследование 110 пациентов с раком желудка и толстой кишки. Средний возраст пациентов составил 62±16,97 лет, из них 59 мужчин (53,6%), 51 женщина (46,4%). Забор крови осуществлялся утром, перед введением препаратов первого курса полихимиотерапии, что соответствовало двум-трем неделям после выполнения компьютерной томографии с ЙКВ. Тиреотропный (ТТГ) и тиреоидные гормоны (Т4 свободный (Т4св), Т4 общий (Т4общ), Т3 свободный (Т3св), Т3 общий (Т3общ)) определены методом иммуноферментного анализа на 6-планшетном анализаторе «ALISEI Q.S.», Италия. Использованы реактивы производителя АО «Вектор-Бест», РФ. Референсные значения ТТГ составили 0,3–4,0 мМЕ/л, Т4св — 10,0–25,0 пмоль/л, Т4общ — 60,0–160,0 нмоль/л, Т3св — 3,8–6,0 пмоль/л, Т3общ — 1,2–3,0 нмоль/л. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Exel Starter. Результаты оценки тиреоидного статуса представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q25%–Q75%].

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенный анализ результатов верифицировал эутиреодное состояние у 84 (76,4%) человек. Концентрация ТТГ у этой группы больных составила 0,98 мМЕ/л [0,75–1,65], Т4св 13,56 пкмоль/л [11,86–16,18], Т4общ 140,41 нмоль/л [97,27–184,17], Т3св 4,37 пкмоль/л [3,38–4,95], Т3 общ 2,0 нмоль/л [1,70–2,64]. Тиреоидный статус у 26 (23,6%) пациентов характеризовался отклонениями. Субклинический гипотиреоз выявлен у 2 (1,8%) больных, манифестный гипотиреоз — у 7 (6,4%) пациентов. В группе гипотиреоза ТТГ составил 5,06 мМЕ/л [4,93–7,39], Т4св — 10,17 пкмоль/л [9,16–12,44], Т4общ — 142,17 нмоль/л [118,61–165,28], Т3св — 4,53 пкмоль/л [4,06–5,30], Т3 общ — 1,85 нмоль/л [1,38–3,22]. Субклинический гипертиреоз диагностирован у 17 (15,4%) пациентов, клинических наблюдений тиреотоксикоза не выявлено. В группе гипертиреоза показатели гормонов составили: ТТГ — 0,24 мМЕ/л [0,06–0,29], Т4св — 16,13 пкмоль/л [12,03–17,13], Т4общ — 158,93 нмоль/л [111,97–183,53], Т3св — 4,64 пкмоль/л [4,37–5,12], Т3 общ — 1,97 нмоль/л [1,82–2,33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Учитывая факторы риска (пожилой возраст пациентов, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии), актуальным представляется вопрос о возможном потенцировании кардиоваскулярной токсичности, ассоциированной с проведением химиотерапии, дистиреозом, а также влиянии изменений тиреоидного статуса на течение онкологического заболевания и прогноз подобных больных, что требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиоонкология; кардиоваскулярная токсичность; гипертиреоз; тиреотоксикоз; йодиндуцированная дисфункция щитовидной железы.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лысоволенко Н.Л., Алексеев И.Э., Молдованова Ю.В., Терехова С.В., Кондрашкина А.Д., Станоевич У., Станоевич И.В. Йодиндуцированная дисфункция щитовидной железы: неучтенный фактор кардиоваскулярной токсичности полихимиотерапии // Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 53. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12876>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lysovolenko NL, Alekseev IE, Moldovanova YuV, Terekhova SV, Kondrashkina AD, Stanoevich U, Stanoevich IV. Iodine-induced thyroid dysfunction: an unaccounted factor of cardiovascular toxicity of polychemotherapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):53. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12876>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Эндокринная хирургия. 2023;17(4):53

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12876>

Endocrine surgery. 2023;17(4):53



РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Д.Д. Лысухин¹, Б.П. Якимов², Е.А. Ширшин^{1,2}, Е.В. Ковалева¹, А.В. Варламов¹, Н.В. Пачуашвили^{1*}, Э.Э. Порубаева¹, Л.С. Урсова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

²ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Морфологическая диагностика новообразований щитовидной железы (ЩЖ) вызывает значительные трудности, что обусловлено субъективностью применяемых критериев, несовершенством классификаций, а также отсутствием единого подхода при вырезке операционного материала. На сегодняшний день необходим поиск новых решений, позволяющих повысить точность диагностики опухолей ЩЖ, оптимизировать временные затраты врача-патоморфолога, а также снизить сроки предоставления гистологического заключения. Применение искусственного интеллекта в разных сферах деятельности может позволить не только автоматизировать анализ гистологических препаратов опухолей ЩЖ, но и, возможно, выявить новые диагностические и прогностические критерии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 966 пациентов (966 снимков), которым была проведена гемити-/тиреоидэктомия в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В эксперименте участвовали случаи, в которых был определен один из двух диагнозов: доброкачественное или злокачественное новообразование ЩЖ. Классификация слайдов выполнялась с помощью метода Attention-MIL (Multiple-Instance Learning), позволяющего обрабатывать изображения гигапиксельного разрешения по частям, при этом используя только высокоуровневую разметку данных (без указания характерных областей интереса на изображении). В качестве архитектуры модели принятия решений использовалась искусственная нейронная сеть CLAM, для вычисления признаков представлений сканов использовалась предварительно обученная нейросетевая модель CTransPath. Исходная выборка была разделена на обучающую и валидационную в соотношении 4:1, соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На данный момент проведены несколько серий экспериментов по классификации слайдов с использованием только высокоуровневой разметки. Для оценки качества классификации была выбрана метрика ROC-AUC, поскольку она более информативна в случае несбалансированных выборок, а также для ее расчета не требуется подбирать порог для предсказанной моделью уверенности. В лучшем на данный момент эксперименте удалось достичь значения ROC-AUC=0,944 на валидационной выборке данных (193 слайда из 966). Кроме того, использованный метод позволяет выполнять визуализацию областей, внесших наибольший вклад в принятие решения моделью. По итогам обсуждения полученных данных врачами-патоморфологами было выявлено, что в большинстве случаев области, помеченные моделью как «важные», действительно являются таковыми. Однако были обнаружены и признаки переобучения модели на некоторые характерные детали изображений, проявляющиеся в редких случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Успешно подтверждена эффективность применения схемы Attention-MIL, разработан прототип инструмента визуализации, который поможет в детальном анализе и обосновании полученных результатов. Следующими этапами является расширение набора классов для решения задачи классификации, а также добавление дополнительных целевых переменных, отражающих важные факторы при постановке диагноза.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лысухин Д.Д., Якимов Б.П., Ширшин Е.А., Ковалева Е.В., Варламов А.В., Пачуашвили Н.В., Порубаева Э.Э., Урсова Л.С. Разработка алгоритмов искусственного интеллекта для морфологической диагностики новообразований щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 54. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12877>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lysukhin DD, Yakimov BP, Shirshin EA, Kovaleva EV, Varlamov AV, Pachuashvili NV, Porubaeva EE, Urusova LS. Development of artificial intelligence algorithms for morphological diagnosis of thyroid tumors. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):54. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12877>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПРЯМОЙ КИШКИ: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСАНАЛЬНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ



© И.Я.о. Мамедов*, И.Ю. Фейдоров

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) прямой кишки — редкие новообразования, развивающиеся из нейроэндокринных клеток эмбриональной ткани — апудоцитов, продуцирующие глюкагон-подобный пептид. Точные статистические данные по распространенности НЭО прямой кишки в Российской Федерации отсутствуют. По данным международной литературы, НЭО прямой кишки составляют 0,4% от всех колоректальных опухолей. Ежегодно выявляемость НЭО прямой кишки составляет 0,76 случаев на 100 000 населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ пациентов с НЭО прямой кишки за период с 2015 по 2023 гг., находившихся на лечении в МКНЦ им. А.С. Логинова. Всего проанализировано 12 пациентов. Из них мужчин — 4 (33,3%), женщин — 8 (66,7%). Средний возраст при постановке диагноза составлял 52,4 года. При подозрении на опухолевую патологию выполнялся стандартный алгоритм диагностических мероприятий, включающий в себя ФКС с биопсией очага поражения. Для определения метастатического поражения использовалось КТ и/или МРТ в сочетании с ПЭТ-КТ. Лабораторная диагностика заключалась в определении маркеров НЭО (хромогранин А, серотонин, нейронспецифическая енолаза).

РЕЗУЛЬТАТЫ. ТЭМ удаление НЭО прямой кишки выполнено у 12 (100%) пациентов. По данным предоперационного обследования, у всех 12 пациентов наблюдалась инвазия в пределах подслизистого слоя стенки прямой кишки и отсутствовали признаки поражения регионарных лимфатических узлов. По данным предоперационного КТ, отдаленные метастазы отсутствовали в 100% наблюдений. У 8 (66,6%) пациентов опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки, в нижнеампулярном отделе у 4 (33,4%) пациентов. Средний размер опухоли — от 2 до 7 мм, а среднее расстояние опухоли от наружного края анального канала составило от 4 до 11 см. Послеоперационных осложнений не было. Средний послеоперационный койко-день составил 7 дней. По результатам патоморфологического исследования: у 7 (58,3%) пациентов установлена стадия pT1a, у 3 (25%) пациентов pT1b, у 2 (16,7%) пациентов pT2. По степени злокачественности опухоль G1 определялась у 10 (83,3%) пациентов, G2 — у 2 (16,7%) пациентов. Все операции были выполнены в радикальном объеме (R0). У всех 12 больных инвазия опухоли была ограничена подслизистым слоем. Отдаленные результаты лечения прослежены у всех 12 (100%) пациентов. Среднее время наблюдения за пациентами составило 42 месяца (от 11 до 100 месяцев). Прогрессирование заболевания отмечено у 2 из 12 пациентов. У одного пациента с НЭО G1 размером 11 мм через 8 месяцев и у одного пациента с НЭО G1 и размером 10 мм через 7 месяцев возник логорегиональный рецидив в параректальном лимфатическом узле, в связи с чем им была выполнена передняя резекция прямой кишки. При патоморфологическом исследовании в 1 из 14 исследованных лимфатических узлов выявлен метастаз НЭО. В настоящее время у пациентов признаков возврата заболевания не выявлено. Таким образом, частота локорегионального рецидива НЭО после ТЭМ составила 2/12 — 16,6%. Все случаи возврата заболевания были выявлены у пациентов с крупными НЭО прямой кишки размером более 10 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. НЭО прямой кишки — редкая патология, которая требует мультидисциплинарного подхода. Чаще всего протекает асимптомно, большинство из них представляют собой локализованные опухоли небольших размеров. При размере опухоли менее 1 см прогноз благоприятный. На сегодняшний день золотым стандартом лечения НЭО прямой кишки является хирургический, однако требуется более длительный период наблюдения и большая величина когорты для формирования окончательной позиции.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедов И.Я.о., Фейдоров И.Ю. Нейроэндокринные опухоли прямой кишки: непосредственные и отдаленные результаты трансанального эндоскопического удаления // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 55. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12878>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mamedov IYao, Feydorov IYu. Neuroendocrine tumors of the rectum: immediate and long-term results of transanal endoscopic removal. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):55. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12878>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ПРИМЕРЕ РЕГИСТРА МОСКОВСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ИМ. А.С. ЛОГИНОВА



© И.Я.о. Мамедов*, И.Ю. Фейдоров

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Общая заболеваемость нейроэндокринными опухолями (НЭО) неуклонно растет в течение последних десятилетий. Это связано в первую очередь с повышением доступности высококачественных методов диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ пациентов с НЭО различной локализации из регистра МКНЦ им. А.С. Логинова. Под наблюдением находились все больные с 2015 по 2023 годы, обратившиеся за помощью и получивших лечение за указанный период.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В настоящее время в МКНЦ им. А.С. Логинова наблюдаются 655 пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) различной локализации, среди которых 445 женщин (68%) и 210 мужчин (32%). Медиана возраста составила 54,5 года. Средний период наблюдения составляет 38 месяцев (от 4 до 74). Чаще всего НЭО локализуются в желудочно-кишечном тракте — 571 пациент (87%). Самой частой локализацией вне желудочно-кишечного тракта являются трахея и легкие — 21 пациент (3%). Применение доступного арсенала методов инструментальной диагностики не позволило установить локализацию первичной НЭО у 30 (4,6%) пациентов. 277 пациентов (42%) получили хирургическое лечение, 136 пациентов (21%) получают системную терапию, к этой группе относятся пациенты с распространенным процессом и наличием противопоказаний к проведению радикального хирургического лечения. Большинство НЭО в желудочно-кишечном тракте локализовались в поджелудочной железе — 259 пациентов (45% желудочно-кишечных НЭО), на 2 месте желудок — 184 пациента (32%) и на 3 месте тонкая кишка — 61 пациент (11%). Значительно реже НЭО выявлялись в других отделах ЖКТ: двенадцатиперстной кишке — 31 (5%) больных, толстой и прямой кишке — 28 (5%) больных, червеобразном отростке — 8 (2%) больных. Среди НЭО желудка преобладает 1 тип по ВОЗ — 153 пациента, 2 тип — 12 пациентов, 3 тип — 19 пациентов. Среди НЭО поджелудочной железы у 93 пациентов диагностирована функционирующая опухоль, у 166 — нефункционирующая. 88 (38%) больных оставлены под динамическое наблюдение, 74 (32%) больным проведено хирургическое лечение, 68 (28%) больных получают противоопухолевую терапию АСС, 4 пациента (2%) получили пептид-рецепторную радионуклидную терапию ¹⁷⁷-Lu. Среди НЭО тонкой кишки у 28 (47%) больных первично диагностированы метастазы в печени, у 14 (24%) локорегионарные метастазы, в 17 (29%) случаях диагностирована локальная опухоль. 33 (56%) пациентам выполнено хирургическое лечение, 27 (46%) пациентов получают системную лекарственную противоопухолевую терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия (АСС), в том числе в 5 случаях эверолимус по поводу прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Общая заболеваемость НЭО растет. В общей структуре преобладают НЭО ЖКТ. Современные инструментальные методы диагностики в большинстве случаев позволяют определить локализацию НЭО и оценить распространенность опухолевого процесса. Хирургический метод является основным в лечении НЭО, комплексное лечение обладает достоверным преимуществом в лечении больных генерализованными формами опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли; регистр НЭО; эпидемиология.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедов И.Я.о., Фейдоров И.Ю. Эпидемиология нейроэндокринных опухолей на примере регистра московского клинического научного центра им. А.С. Логинова // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 56. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12879>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mamedov IYao, Feydorov IYu. Epidemiology of neuroendocrine tumors on the example of the registry of the Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):56. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12879>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© И.Я.о. Мамедов*, И.Ю. Фейдоров

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», г. Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки. По данным регистра Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, который введется с 2017 года и насчитывает 723 пациента, самая частая локализация НЭО — поджелудочная железа. В международной литературе крайне мало публикаций по этой теме, а при анализе отечественных работ не было найдено материалов по данной тематике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Стандартных подходов к выбору тактики ведения и лечения НЭО ПЖ на фоне беременности нет, в связи с этим представляем редкий клинический случай пациентки с НЭО ПЖ и беременностью, верифицированной после зачатия, с благоприятным исходом как для матери, так и для ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Представляем клинический случай НЭО ПЖ, выявленной во время беременности. Пациентка Г., 35 лет, на сроке 14 недели беременности обратилась в поликлинику по м/ж с жалобами на боли в эпигастрии. Настоящая беременность у пациентки — вторая. Гинекологический анамнез: менструальный цикл с 12 лет, регулярный, через 28–30 дней, по 5 дней. Гинекологические заболевания: миома матки, состояние после миомэктомии. Наследственность по онкологическим заболеваниям неотягощена. При обследовании выполнено УЗИ ОПБ, по данным которого выявлено образование хвоста ПЖ размером до 2 см (может соответствовать НЭО). В июле 2022 г. выполнено ЭндоУЗИ, по данным которого: эндосонографическая картина новообразования хвоста ПЖ, характерна для НЭО, технически возможно выполнение пункции под контролем эндосонографии. В июле 2022 г. выполнено МРТ ОБП без контраста: образование на границе тела/хвоста ПЖ с ровными конутрами без признаков инфильтрации. В августе 2022 г. выполнена биопсия образования ПЖ. Заключение: цитологическая картина соответствует НЭО G1, Ki67 — 1%. По данным лабораторных исследований: серотонин — 265 нг/мл (на фоне приема парацетамола), гастрин 21 мкЕд/мл, хромогранин А, РЭА, СА 19,9 — в пределах референсных значений. Учитывая данные клинико-лабораторного обследования установлен клинический диагноз: «Нейроэндокринная опухоль хвоста поджелудочной cT2N0M0 (G1)». Клинически нефункционирующая. После обследования повторно проведен мультидисциплинарный консилиум с участием онколога, акушера-гинеколога и принято решение: учитывая клинически нефункционирующую НЭО ПЖ, возможно пролонгировать беременность. Беременность протекала без особенностей. По медицинским показаниям на сроке 38 недель проведено кесарево сечение, родился здоровый мальчик весом 3750 г, ростом 51 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Кровотечение в родах 200 мл. Течение послеродового периода гладкое. В марте 2023 г. выполнено контрольное МРТ ОБП с в/в контрастированием: в области границы тела и хвоста ПЖ сохраняется округлое образование размерами до 22 мм. Без динамики. В настоящее время пациентка наблюдается согласно стандартам обследования и наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Нейроэндокринные опухоли во время беременности возникают довольно редко. Ведение пациенток с НЭО на фоне беременности должно быть мультидисциплинарным. Совместное лечение и ведение пациенток акушером-гинекологом и онкологом позволяет своевременно определить тактику ведения, сроки и способ родоразрешения, а также снизить риск предполагаемых осложнений у матери и плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы; беременность; тактика лечения.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедов И.Я.о., Фейдоров И.Ю. Ведение беременности у пациентки с нейроэндокринной опухолью поджелудочной железой. Клинический случай // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 57. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12880>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mamedov IYao, Feydorov IYu. Pregnancy management in a patient with a neuroendocrine tumor of the pancreas. The clinical case. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):57. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12880>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© И.Я.о. Мамедов*, И.Ю. Фейдоров

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) является компонентом современного подхода к лечению метастатических высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Данный вид лечения позволяет достигнуть лучшей безрецидивной и общей выживаемости в большинстве случаев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Представить собственный опыт применения пептид-рецепторной радионуклидной терапии в лечении пациента с метастатической высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы. Пациент 50 лет, с диагнозом «Нейроэндокринная опухоль тела поджелудочной железы» G2 T4N1M1a (her).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В октябре 2018 г. обратился по месту жительства с жалобами на боли в эпигастрии, выполнено УЗИ ОБП, по данным которого: в теле поджелудочной железы визуализируется опухолевое образование. В мае 2019 г. обратился в МКНЦ им. А.С. Логинова. Проведено дообследование. Маркеры НЭО в пределах нормы. В июне 2019-го выполнена биопсия образования в печени. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль. Митотическая активность 1/10. Выраженная диффузная экспрессия синаптофизина, в единичных — слабая экспрессия хромогранина, выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 2 типа. По данным КТ, в теле поджелудочной железы визуализируется гипervasкулярное образование размерами до 3,5 см, с инвазией в селезеночную артерию и вену. Парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована с распространением вдоль чревного ствола. Также отмечается метастатический очаг в печени. С 25 июня 2019 г. пациент получал ланреотид 120 мг и эверолимус 10 мг. В феврале 2019 г. отмечается стабилизация. По данным ПЭТ-КТ, образование в теле поджелудочной железы без динамики, очаг в печени уменьшился на 20%. В июле 2020 г. отмечается прогрессирование заболевания. По данным ПЭТ-КТ, образование в теле поджелудочной железы без динамики, однако отмечается появление новых очагов в печени и увеличение ранее описанного очага на 30%. С мая по июль 2021 г. проведено 2 сеанса ПРРТ с ^{177}Lu . При контрольном обследовании, по данным ПЭТ-КТ, образование в поджелудочной железе до 2,5 см (ранее было до 3,5 см) и отмечается регресс очагов в печени. В октябре 2021 г. выполнена лапароскопическая дистальная корпорокаудальная резекция поджелудочной железы. Выписан из стационара на 9-е сутки в удовлетворительном состоянии. Клинический ответ на лечение пептид-рецепторной радионуклидной терапией появился спустя 2 сеанса, в виде полного регресса очагов в печени. При контрольном обследовании, по данным ПЭТ-КТ, патологического накопления радиофармпрепарата не отмечено, ранее описанные очаги в печени не визуализируются. В настоящее время пациент получает поддерживающую терапию ланреотидом 120 мг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Лечение больных с НЭО в каждом случае требует мультидисциплинарного обсуждения в рамках расширенного онкологического консилиума. Аналоги соматостатина пролонгированного эффекта являются препаратами выбора первой линии лечения больных с НЭО. Применение таргетных препаратов является стандартным подходом в лечении диссеминированных больных, позволяющим достичь стабилизации до 14 месяцев. Пептид-рецепторная радионуклидная терапия является эффективным методом лечения метастатических НЭО поджелудочной железы, которая должна проходить в рамках специализированных высокопоточных отделений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы; пептид-рецепторная радионуклидная терапия; клинический случай.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедов И.Я.о., Фейдоров И.Ю. Клинический случай применения пептид-рецепторной радионуклидной терапии в лечении метастатической высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 58. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12881>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mamedov IYao, Feydorov IYu. A clinical case of the use of peptide-receptor radionuclide therapy in the treatment of metastatic highly differentiated neuroendocrine pancreatic tumor. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):58. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12881>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ БРОНХОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ТИМУСА



© И.Я.о. Мамедов*, И.Ю. Фейдоров

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Интенсивные показатели частоты возникновения нейроэндокринных опухолей легкого имеют тенденцию к увеличению за последние десятилетия. Это связано с расширением спектра диагностических методов, а также с повышением доступности высококачественных методов диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С 2015 г. в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова ведется регистр пациентов с нейроэндокринными опухолями различной локализации. В данной работе представлены результаты наблюдения и лечения больных с нейроэндокринными опухолями бронхопульмональной системы и тимуса. Под наблюдением в регистре находились все больные, которые обратились за помощью в МКНЦ им. А.С. Логинова.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В Московском научном клиническом центре имени А.С. Логинова под наблюдением находятся 719 пациентов с НЭО различной локализации, среди которых 625 пациентов (87%) с НЭО желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ). Самой частой локализацией вне желудочно-кишечного тракта являются нейроэндокринные опухоли бронхопульмональной системы и тимуса: 26 пациентов (28%). Среди них было 7 (27%) женщин и 19 (73%) мужчин, в возрасте от 21 до 75 лет. Средний период наблюдения составляет 26 месяцев (от 11 до 77). У 17 пациентов (65%) опухоль располагалась центрально, у 9 больных (35%) имела место периферическая форма роста опухоли. У 7 больных (27%) опухоль протекала бессимптомно и была выявлена случайно при профилактическом обследовании, 19 больных (73%) обратились за медицинской помощью в МКНЦ им. А.С. Логинова и были обследованы в связи появлением симптомов заболевания. Кашель беспокоил 11 больных (42%), лихорадка была у 4 (15%), одышка у 5 (19%), боли в грудной клетке у 7 (27%). АКТГ-эктопия диагностирована у 4 пациентов (15%). Всем пациентам было проведено хирургическое лечение. Лобэктомия выполнена в 16 случаях, 5 пациентам проведена билобэктомия, пневмонэктомия проведена 5 пациентам. У 15 пациентов при плановом гистологическом исследовании выявлен типичный карциноид, у 7 пациентов выявлен атипичный карциноид, в 4 случаях выявлен мелкоклеточный рак легкого. Лимфогенные и гематогенные метастазы при типичных карциноидах встречаются в 4 случаях, при атипичных — в 3 случаях, при мелкоклеточном раке легкого — в 4 случаях. Больным с метастатическим поражением лимфатических узлов в послеоперационном периоде проведена химиотерапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Заболеваемость НЭО неуклонно растет. В общей структуре преобладают нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Среди локализаций вне желудочно-кишечного тракта преобладают нейроэндокринные опухоли бронхопульмональной системы и тимуса. Карциноидные опухоли характеризуются относительно благоприятным прогнозом. Ранняя диагностика позволяет проводить радикальное хирургическое лечение. Золотым методом выбора в лечении на данный момент является хирургический, однако требуется более длительный период наблюдения и большая величина когорты для формирования окончательной позиции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли бронхопульмональной системы; нейроэндокринные опухоли тимуса; тактика лечения; регистр НЭО.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедов И.Я.о., Фейдоров И.Ю. Нейроэндокринные опухоли бронхопульмональной системы и тимуса // Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 59. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12882>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mamedov IYao, Feydorov IYu. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system and thymus. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):59. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12882>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА



© И.Я.о. Мамедов*, И.Ю. Фейдоров, Т.М. Бикейкина

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Распространенность нейроэндокринных опухолей неуклонно растет в течение последних десятилетий. Это связано в первую очередь с повышением доступности высококачественных методов диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Результаты наблюдения и лечения больных НЭО ЖКТ из регистра МКНЦ им. А.С. Логинова. Под наблюдением находились все больные, обращавшиеся за помощью в МКНЦ им. А.С. Логинова. При выявлении локальных форм проводилось радикальное хирургическое лечение, в случае невозможности оперативного лечения — системная противоопухолевая терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В настоящее время в МКНЦ им. А.С. Логинова наблюдаются 602 пациента с НЭО различной локализации, среди которых 525 — с НЭО ЖКТ (87% от общего числа заболеваемости НЭО). Среди них 171 пациент (28%) — мужчины и 431 (78%) женщины, средний возраст больных НЭО ЖКТ $59,1 \pm 14,5$ года. Средний период наблюдения составляет 38 месяцев (от 4 до 74). Наиболее часто НЭО ЖКТ локализовались в желудке — 173 (33%), поджелудочной железе — 230 (44%), тонкой кишке — 59 (11%). Значительно реже НЭО выявлялись в других отделах ЖКТ: двенадцатиперстной кишке — 26 (5%) больных, червеобразном отростке — 7 (1%) больных, толстой и прямой кишке — 26 (5%) больных. Среди НЭО желудка преобладает 1 тип по ВОЗ — 142 пациента, 2 тип — 12 пациентов, 3 тип — 19 пациентов. 87 (50%) пациентам выполнено хирургическое лечение, 75 (43%) оставлены под динамическое наблюдение, 11 (7%) получают противоопухолевую терапию. Среди НЭО тонкой кишки у 28 (47%) больных первично диагностированы метастазы в печени, у 14 (24%) локорегионарные метастазы, в 17 (29%) случаях диагностирована локальная опухоль. 33 (56%) пациентам выполнено хирургическое лечение, 27 (46%) пациентов получают системную лекарственную противоопухолевую терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия (АСС), в том числе в 5 случаях эверолимус по поводу прогрессирования заболевания. Среди НЭО поджелудочной железы (НЭО ПЖ) у 92 пациентов диагностирована функционирующая опухоль, у 138 — нефункционирующая. 88 (38 %) больных оставлены под динамическое наблюдение, 74 (32%) больным проведено хирургическое лечение, 68 (28%) больных получают противоопухолевую терапию АСС, 4 пациента (2%) получили пептид-рецепторную радионуклидную терапию ^{177}Lu .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Общая заболеваемость нейроэндокринными опухолями растет. В общей структуре преобладают НЭО ЖКТ. Чаще всего встречаются НЭО желудка, поджелудочной железы, тонкой кишки. Среди НЭО желудка прогностически благоприятный 1 тип по ВОЗ. НЭО ПЖ часто выявляются на 1 стадии с индолетным доброкачественным течением. Среди опухолей тонкой кишки преобладают пациенты на распространенной стадии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта; регистр НЭО.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедов И.Я.о., Фейдоров И.Ю., Бикейкина Т.М. Распространенность нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 60. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12883>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mamedov IYao, Feydorov IYu, Bikeikina TM. Prevalence of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):60. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12883>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОНКОЙ КИШКИ



© И.Я.о. Мамедов*, И.Ю. Фейдоров

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Нейроэндокринные опухоли тонкой кишки являются редкими и медленно растущими, которые возникают из нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта, синтезирующих вазоактивные молекулы. Внедрение в повседневную клиническую практику современных методов инструментальной и морфологической диагностики привело к увеличению частоты заболеваемости за последние десятилетия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ результатов обследования и лечения 65 пациентов НЭО ТК. Мужчин было 33, женщин 32. Возраст пациентов — от 23 до 91 года, составив в среднем $59,1 \pm 14,5$ года. Средний период наблюдения — 38 месяцев (от 4 до 74). У 32 больных первично диагностированы метастазы в печени, у 14 пациентов имелись локорегионарные метастазы, в 19 случаях диагностирована локальная опухоль. По результатам морфологической верификации у 34 больных диагностирована НЭО G1, у 28 пациентов — НЭО G2 и в 3 случаях — НЭО G3.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам проведенного анализа было установлено, что причиной обращения за медицинской помощью у 24 (36,9%) больных стали боли в животе. Проявление карциноидного синдрома диагностировано у 9 пациентов (13,8%), среди которых метастатическое поражение печени установлено. Развитие осложнений опухолевого процесса привело к выявлению НЭО ТК у 10 (15,4%) пациентов в виде острой кишечной непроходимости. У 21 (32,3%) пациента диагностировано случайно при профилактическом осмотре. Изучение результатов исследования маркеров НЭО позволило установить менее чем 3-кратное повышение уровня ХГА, серотонина и 5-ГИУК. Осмотр терминального отдела тонкой кишки при проведении ФКС обеспечил визуализацию НЭО у 13 пациентов. Применение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/TATE позволило локализовать НЭО в тонкой кишке у 23 пациентов, а также определить метастатические очаги и уточнить распространенность процесса. В зависимости от объема замещения печеночной паренхимы метастазами поражение печени I типа (единичные метастазы в одной доле) установлено у 7 пациентов, II типа (множественные метастазы в одной доле и единичные в другой) — у 6 пациентов, III типа (множественные метастазы в обеих долях) — у 12 пациентов. Хирургическое лечение проведено 34 пациентам (52,3%) из 65, в том числе в 10 случаях по поводу тонкокишечной непроходимости. Послеоперационные осложнения, которые повлекли за собой повторное хирургическое вмешательство, было у 1 пациента. Эндоскопическое удаление опухоли выполнено у 2 пациентов, резекция тонкой кишки — у 28 пациентов, правосторонняя гемиколэктомия — у 4 пациентов. Средний размер удаленных новообразований составил 31 мм (от 7 до 130 мм). В настоящее время 27 пациентов (41,5%) получают противоопухолевую терапию АСС, в том числе в 6 случаях эверолимус по поводу прогрессирования на первой линии лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Нейроэндокринные опухоли тонкой кишки чаще всего диагностируют как метастатические или местно-распространенные. Основной причиной поздней диагностики является длительное бессимптомное течение заболевания, а также наличие неспецифических клинических проявлений. Наибольшую информативность в диагностике НЭО ТК демонстрирует МСКТ и ПЭТ-КТ. Хирургический метод является основным в лечении больных НЭО ТК, в свою очередь ранняя диагностика позволяет проводить радикальное хирургическое лечение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли тонкой кишки; тактика лечения; регистр НЭО.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедов И.Я.о., Фейдоров И.Ю. Результаты диагностики и хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 61. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12884>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mamedov IYao, Feydorov IYu. The results of diagnosis and surgical treatment of patients with neuroendocrine tumors of the small intestine. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):61. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12884>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПРЯМОЙ КИШКИ



© И.Я.о. Мамедов*, И.Ю. Фейдоров

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) прямой кишки — редкие новообразования, развивающиеся из нейроэндокринных клеток эмбриональной ткани — апудоцитов, продуцирующие глюкагон-подобный пептид. По данным международной литературы, НЭО прямой кишки составляют 0,4% от всех колоректальных опухолей. Ежегодно выявляемость НЭО прямой кишки составляет 0,76 случаев на 100 000 населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ пациентов с НЭО прямой кишки за период с 2015 по 2023 год, находившихся на лечении в МКНЦ им. А.С. Логинова. Всего проанализировано 25 пациентов с верифицированной НЭО прямой кишки. При подозрении на опухолевую патологию выполнялся стандартный алгоритм диагностических мероприятий, включающий в себя ФКС с биопсией очага поражения. Для определения метастатического поражения использовалось КТ и/или МРТ в сочетании с ПЭТ-КТ. Лабораторная диагностика заключалась в определении маркеров НЭО (хромогранин А, серотонин, нейронспецифическая энолаза).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведен анализ 25 пациентов с верифицированной НЭО прямой кишки. Медиана возраста составила 65 лет. Средний возраст при постановке диагноза составляет 52,4 года. Мужчин было 9 (36%), женщин 16 (64%). Среднее время наблюдения за пациентами составило 42 месяца (от 11 до 100 месяцев). Средний размер опухоли составил 1,3 см (от 0,6 до 5,1 см). У 13 пациентов опухоль диагностирована случайно при профилактическом осмотре, у 12 пациентов проявлением заболевания являлось: прямокишечное кровотечение, боль, запоры, потеря веса, а также раздражение кожи анальной области. По данным международной литературы, частота метастазирования при размере опухоли менее 1 см составляет 3%, до 2 см — в 10–15%, более 2 см — 60–80%. По данным регистра МКНЦ им. А.С. Логинова, из 25 пациентов метастазирование наблюдалось у 8: в печень у 6 пациентов, в лимфатические узлы у 2 пациентов. У 1 (12,5%) пациента размер опухоли менее 1 см, у 2 (25%) пациентов размер опухоли до 2 см, у 5 (62,5%) пациентов размер опухоли более 2 см. Локализованные формы диагностированы у 12 пациентов, местнораспространенные у 6 пациентов, метастатические у 7 пациентов. По данным предоперационного обследования, у 12 пациентов наблюдалась инвазия в пределах подслизистого слоя прямой кишки и отсутствовали признаки поражения регионарных лимфатических узлов. Им было выполнено эндоскопическое трансанальное удаление опухоли. Гемиколэктомия выполнена в 3 случаях. Послеоперационных осложнений не было. Средний послеоперационный койко-день составил 7 дней. По результатам патоморфологического исследования: у 7 пациентов pT1a стадия, у 6 пациентов pT1b, у 3 пациентов pT2, у 6 пациентов pT3, у 2 пациентов pT4. 10 пациентов получают противоопухолевую терапию, 3 пациента прогрессировали после хирургического лечения в указанный период и начали получать системную противоопухолевую терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Нейроэндокринные опухоли прямой кишки — редкая патология, которая требует мультидисциплинарного подхода. Чаще всего НЭО прямой кишки протекает асимптомно. Большинство НЭО прямой кишки представляют собой локализованные опухоли небольших размеров. При размере опухоли менее 1 см прогноз благоприятный. Выбор метода лечения зависит от локализации, размера образования, степени и глубины инвазии, наличия или отсутствия метастазов. На сегодняшний день золотым стандартом лечения НЭО прямой кишки является хирургический, однако требуется более длительный период наблюдения и большая величина когорты для формирования окончательной позиции.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедов И.Я.о., Фейдоров И.Ю. Результаты лечения больных нейроэндокринными опухолями прямой кишки // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 62. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12885>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mamedov IYao, Feydorov IYu. Results of treatment of patients with neuroendocrine tumors of the rectum. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):62. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12885>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХЕМОДЕКТОМ ШЕИ



© И.Я.о. Мамедов*, И.Ю. Фейдоров

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Хемодектома (нехромаффинная параганглиома) — редкая нейроэктодермальная опухоль из рецепторных клеток-афферентных параганглиев. Частота этих опухолей среди всех онкологических заболеваний головы и шеи, по данным международной литературы, не превышает 0,01%, а из общего числа внеорганных опухолей шеи на долю параганглиом приходится 0,5–0,9%. Практический интерес к хемодектомам за последнее десятилетие возрос, что обусловлено в первую очередь скудностью клинических проявлений, трудностями дифференциальной клинической и морфологической диагностики, сложностью и опасностью хирургического лечения, которое в современных условиях должно выполняться в специализированных лечебных учреждениях, имеющих опыт и условия для ангиохирургических вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследованы 12 больных с хемодектомами шеи, проходившие обследование и лечение в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова в период с 2017 по 2022 гг. Среди них было 11 женщин и 1 мужчина. Средний возраст пациентов варьировал от 20 до 74 лет, составив в среднем 52 года. Средний период наблюдения составляет 23 месяца (от 20 до 66). У 11 пациентов была односторонняя локализация опухоли (у 6 — слева, у 5 — справа), у 1 пациентки была двухсторонняя локализация опухоли. Метастазирование процесса было выявлено в 1 случае.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Самая частая жалоба, которую предъявляли пациенты, — опухолевидное образование на шее, причиняющее дискомфорт и формирующее косметический дефект (90%), головная боль (70%), дискомфорт в горле при глотании (20%), шум в ушах (10%). Физикальное обследование больных выявляло наличие объемного образования на шее средними размерами $35 \times 40 \pm 24$ мм. Всем пациентам на дооперационном этапе выполнялось ультразвуковое триплексное сканирование и мультиспиральная компьютерная томоангиография БЦА. Согласно классификации Shamblin W.R. et al. (1971), пациенты с хемодектомами были разделены на группы: 1 тип — 6 пациентов, 2 тип — 4 пациента, 3 тип — 2 пациента. В 1 случае каротидная хемодектома имела двустороннюю локализацию. Всего было радикально прооперировано 11 пациентов. Радикальность удаления у пациентов была подтверждена данными МСКТ. В одном случае было выполнено двухэтапное оперативное лечение, интервал между операциями составил 1 месяц. У 10 больных опухоли были удалены без нарушения целостности сосудов шеи. В одном случае пациенту с 3 типом опухоли выполнено протезирование внутренней сонной артерии. Время оперативного вмешательства варьировалось от 60 до 190 минут. Интраоперационная кровопотеря составила от 100 до 500 мл (в среднем 200 мл). При гистологическом исследовании диагноз хемодектомы шеи был верифицирован во всех случаях. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Послеоперационные осложнения отмечены у 2 больных — у 1 пациента, оперированного в другом регионе, получил осложнение в виде ишемического инсульта в ипсилатеральном полушарии, в 1 случае паракатетеральным тромбозом левой бедренной вены. Летальных исходов не было. Все больные выписаны в удовлетворительном состоянии. У 1 пациента отмечено ранее генерализованное диссеминирование опухоли, в связи с этим в настоящее время он получил 4 сеанса пептид-рецепторной радионуклидной терапии (3 сеанса с ^{177}Lu , 1 сеанс с Ac).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Хемодектома шеи — редкие заболевания области головы и шеи, составляющие около 0,6% всех опухолей этой зоны. Хемодектомы чаще встречаются у женщин среднего возраста. Тщательное обследование с обязательным выполнением методов послойного сканирования с болюсным контрастированием позволяет точно оценить распространенность опухоли и спланировать объем хирургического вмешательства. Риск развития осложнений для опухолей 3 типа существенно выше, чем для двух предыдущих типов. Радикальное удаление хемодектом 3 типа возможно лишь в сочетании с резекцией сонных артерий с последующим восстановлением магистрального кровотока. Лечение хемодектом шеи должно проходить в рамках специализированных высокопоточных отделений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хемодектомы шеи; сонные артерии; результаты лечения.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедов И.Я.о., Фейдоров И.Ю. Результаты хирургического лечения хемодектом шеи // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 63. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12886>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mamedov IYao, Feydorov IYu. The results of surgical treatment of patients with chemodectomas of the neck of the small intestine. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):63. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12886>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ



© И.Я.о. Мамедов*, И.Ю. Фейдоров

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) является компонентом современного подхода к лечению метастатических высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Данный вид лечения позволяет достигнуть лучшей безрецидивной и общей выживаемости в большинстве случаев, что подтверждено в ряде международных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Представить результаты лечения больных метастатическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы с применением ПРРТ. Представлены результаты лечения 3 больных, в возрасте 50, 51 и 53 лет, среди которых 2 женщины и 1 мужчина, с верифицированными метастазами высокодифференцированной НЭО ПЖ в печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У двух больных (Больной 1 и Больной 2) были диагностированы первично распространенные НЭО G2 поджелудочной железы, в теле и хвосте соответственно, с метастазами в печени. У больной 3 (Б3) было выполнено радикальное лечение по поводу НЭО G1 хвоста поджелудочной железы, с последующей панкреатоэктомией через 16 месяцев по поводу рецидива НЭО G2 в головке поджелудочной железы, с дальнейшим прогрессированием в области чревного ствола и метастазами НЭО G1 в печени. Все больные получали системную лекарственную противоопухолевую терапию в соответствии с одобренными протоколами. Больной 1 (Б1) — эверолимус 10 мг + ланреотид 120 мг в течение 13 месяцев до прогрессирования. Больной 2 (Б2) после удаления первичного очага НЭО G2 в хвосте ПЖ в течение 23 месяцев получала сунитиниб 37,5 мг и ланреотид (последние 6 месяцев) до прогрессирования. Больная 3 (Б3) после прогрессирования получала различные одобренные схемы лекарственного лечения в течение 99 месяцев с эпизодами стабилизации и прогрессирования. Всем больным в период с 09.2020 по 09.2022 года проводилась системная радионуклидная терапия Lu177. У Б1 после 2 сеансов отмечался полный ответ со стороны метастазов в печени и частичный ответ со стороны первичного очага, что позволило провести радикальное хирургическое лечение. У Б2 после 6 сеансов Lu177 и РЧА очага в печени удалось добиться полного ответа в течение 6 месяцев. У Б3 после 3 сеансов Lu177 зарегистрирован значимый ответ со стороны локорегионального рецидива и полный регресс метастазов в печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Системная радионуклидная терапия Lu177 является эффективным методом лечения больных диссеминированными высокодифференцированными НЭО ПЖ, однако требуется большая выборка и более длительный период наблюдения для оценки долгосрочной эффективности метода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы; пептид-рецепторная радионуклидная терапия.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедов И.Я.о., Фейдоров И.Ю. Эффективность пептид-рецепторной радионуклидной терапии при высокодифференцированных метастатических нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы в составе комплексного лечения // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 64. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12887>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mamedov IYao, Feydorov IYu. Effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy for highly differentiated metastatic neuroendocrine tumors of the pancreas as part of complex treatment. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):64. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12887>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



АДОПТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ЦИТОКИН-ИНДУЦИРОВАННЫМИ КИЛЛЕРАМИ У ПАЦИЕНТКИ С ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Е.В. Маслénкова^{1*}, Е.В. Абакушина², В.А. Рыбачук², Н.В. Михайловский², Н.В. Сидорова¹, А.А. Иванов³, С.А. Румянцев¹

¹ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ООО «Текон Медицинские приборы», Москва

³Клиника «Мамма», Одинцово

АКТУАЛЬНОСТЬ. Адоптивная иммунотерапия (АИТ) с использованием НК-клеток представляет собой перспективное направление лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Эффективность АИТ при лечении рака молочной железы (РМЖ) продемонстрирована в клинических исследованиях. Особенно актуальным является представление о возможностях иммунотерапии при наиболее агрессивных формах, таких как трижды негативный РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациентка Ш., 62 г., в октябре 2021 г. установлен диагноз: инфильтративный протоковый рак левой молочной железы (ЛМЖ) T3NxM0, Grade 2, тройной негативный подтип, CHEK-2 ассоциированный. По данным ПЭТ-КТ, размер опухоли 43x21 мм. От полихимиотерапии пациентка отказалась.

Перед АИТ для получения цитокин-индуцированных киллеров (ЦИК) проводился забор крови, из которой выделялись моноклеарные клетки и культивировались в присутствии цитокинов на протяжении 10–14 дней. АИТ проводилась внутривенно паравerteбрально 1 раз в неделю, без перерыва до настоящего времени. На фоне АИТ проводились ПЭТ-КТ, МРТ, УЗИ и иммунофенотипирование крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В ноябре 2021 г. была начата АИТ. За год проведено 3 курса АИТ, суммарно введено 225 млн ЦИК. На фоне АИТ отмечалась местная гиперемия и гриппоподобный синдром, иных побочных эффектов не выявлялось. Через 6 месяцев после начала АИТ, по данным ПЭТ-КТ, отмечалась положительная динамика: снижение активности образования ЛМЖ SUVmax 16,76 (ранее SUVmax 28,74) с сохранением прежних размеров, ранее выявленных признаков остеобластических изменений в позвоночнике на уровне Th12 не обнаружено. По результатам ПЭТ-КТ в ноябре 2022 года отмечалось некоторое увеличение размеров образования ЛМЖ до 49x35 мм (SUVmax 16,82), при этом был обнаружен очаг фиксации радиофармпрепарата в теле L2 позвонка и сигмовидной кишке. В начале декабря 2022 г., проведено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии. Установлен терапевтический патоморфоз 2 степени, размер опухоли 5,3 см, край резекции без клеток опухоли, в 2 лимфатических узлах из 14 обнаружены метастазы. Через 2 недели была возобновлена АИТ. С целью профилактики рецидива проведен 4 курс АИТ с внутривенным введением НК-клеток в количестве 460 млн. За период с января 2023 по октябрь 2023 г. суммарно было введено 303 млн ЦИК. Терапию пациентка переносила удовлетворительно, побочных эффектов не наблюдалось. По данным МРТ, в марте 2023 г. данных за рецидив не получено. До АИТ количество Т-клеток составляло 79,3%, а НК-клеток — 4,2%. В процессе терапии иммунологические показатели были стабильны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Средняя продолжительность жизни больных с трижды негативным РМЖ с наличием метастазов составляет менее 1 года. В описанном клиническом случае с момента постановки диагноза прошло 24 месяца, что свидетельствует об эффективном сочетании АИТ с хирургическим методом лечения. Все это позволяет сделать вывод о высоком потенциале эффективности АИТ ЦИК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адоптивная иммунотерапия; НК-клетки; рак молочной железы.

ЦИТИРОВАТЬ:

Маслénкова Е.В., Абакушина Е.В., Рыбачук В.А., Михайловский Н.В., Сидорова Н.В., Иванов А.А., Румянцев С.А. Адоптивная иммунотерапия цитокин-индуцированными киллерами у пациентки с трижды негативным раком молочной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 65. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12888>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Maslenkova EV, Abakushina EV, Rybachuk VA, Mikhailovsky NV, Sidorova NV, Ivanov AA, Rumyantsev SA. Adoptive immunotherapy with cytokine-induced killers in a patient with triple negative breast cancer. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):65. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12888>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



РАК ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ



© И.Ю. Матезиус*, Т.В. Еременко, М.Ю. Смирных, К.Д. Мусевич

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ. Рак околощитовидных желез (ОЩЖ) — редкая нейроэндокринная патология с развитием тяжелого гиперпаратиреоза, множественными метаболическими нарушениями и неблагоприятным клиническим прогнозом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ. Пациент 46 лет, с 6-месячным анамнезом компрессионных переломов Th7, Th8, снижением веса на 13 кг, роста на 5 см, на терапии деносумабом, витамином D3 по диагнозу «Остеопороз». При дообследовании у эндокринолога выявлен сахарный диабет (назначена инсулинотерапия), артериальная гипертензия, гиперкальциемия (кальций — 3,4 ммоль/л), повышение ПТГ > 5000 пг/мл, на УЗИ — увеличение левой нижней ОЩЖ. Через 3 мес амбулаторного обследования пациент госпитализирован в связи с нарастающей кальциемией (расчетный кальций — 3,75 ммоль/л). В стационаре ПТГ — 3470 пг/мл, фосфор — 1,5 ммоль/л, гемоглобин — 73 г/л, СКФ 24 мл/мин (конкрементов в почках не выявлено). На МСКТ в средостении — образование 45×52 мм, в S2 правого легкого — очаг 9×11 мм, в костях — множественные участки остеодеструкции. В клинике проводилась инфузионная терапия, инсулинотерапия, цинакальцет, экстренно выполнена селективная паратиреоидэктомия слева (иммуногистохимическое заключение: карцинома ОЩЖ). После операции уровень ПТГ и кальция оставались высокими, очаг в легком расценен как метастатическое поражение, проведена лобэктомия справа с билатеральной медиастинальной лимфаденэктомией (очаг — карцинома ОЩЖ). В послеоперационном периоде отмечено снижение ПТГ до 200 пг/мл, развитие тяжелой гипокальциемии (синдром «голодных костей»), в течение 8 месяцев проводилась терапия препаратами кальция и альфакальцидола. При нормализации кальциемии терапия была отменена, продолжена терапия деносумабом 60 мг п/к 1 раз в 6 мес. После операции отмечалась также нормализация гликемии, сахароснижающая терапия отменена. Длительно сохраняющееся повышение ПТГ после оперативного лечения было расценено как вторичный гиперпаратиреоз на фоне ХБП С4, гипокальциемии при развитии синдрома «голодных костей». Однако через 1,5 года после операции отмечено значительное нарастание ПТГ и кальциемии, данными инструментального обследования подтверждено метастатическое поражение печени, костей. К терапии был добавлен сорафениб, продолжена терапия деносумабом. Одновременно отмечено нарастание креатинина, ухудшение углеводного обмена, назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме.

ОБСУЖДЕНИЕ. Особенностью клинического случая является развитие сахарного диабета на фоне гиперпаратиреоза с нормализацией показателей углеводного обмена в послеоперационном периоде и нарастанием гликемии при рецидиве заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Развитие тяжелого гиперпаратиреоза с множественными осложнениями и метаболическими расстройствами (развитие ХБП, тяжелого остеопороза, анемического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии) значительно ухудшает течение заболевания, качество жизни и прогноз. Дооперационная диагностика рака ОЩЖ остается нерешенной клинической проблемой, разработка специфических маркеров заболевания является актуальной областью научных исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак околощитовидных желез; гиперпаратиреоз.

ЦИТИРОВАТЬ:

Матезиус И.Ю., Еременко Т.В., Смирных М.Ю., Мусевич К.Д. Рак околощитовидной железы: клиническое наблюдение // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 66. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12889>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Matesius IYu, Eremenko TV, Smirnykh MYu, Musevich KD. Parathyroid cancer: clinical observation. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):66. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12889>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПЦР-ТЕСТ-СИСТЕМА В ДИАГНОСТИКЕ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© А.А. Матросова*, С.В. Попов, М.В. Уткина

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) имеет аутосомно-доминантный тип наследования и является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований щитовидной железы. В соответствии с клиническими рекомендациями, всем пациентам, имеющим диагноз МРЩЖ или семейный анамнез МРЩЖ или синдрома МЭН 2-го типа, рекомендовано генетическое исследование для определения герминальной мутации гена *RET* для определения прогноза заболевания. Ген *RET* расположен на 10-й хромосоме, кодирует трансмембранный рецептор тирозинкиназы. Активация данного рецептора приводит к неконтролируемой пролиферации С-клеток. Наличие герминальной мутации *RET* помогает клиницисту дифференцировать спорадические случаи и наследственные формы МРЩЖ, а отдельные варианты мутаций могут указывать на предрасположенность к определенному фенотипу и клиническому течению (например, случаи раннего выявления феохромоцитомы и первичного гиперпаратиреоза). Определение точечных соматических мутаций в гене *RET* позволяет выбрать тактику лечения МРЩЖ и назначить таргетную терапию. Целью предстоящей работы является разработка, валидация и внедрение тест-системы для выявления наиболее часто встречающихся патогенных мутаций в протоонкогене *RET*, ассоциированных с развитием МРЩЖ. Разрабатываемая тест-система основана на проведении ПЦР в реальном времени с использованием аллель-специфичных Taqman зондов, комплементарных определенным нуклеотидным последовательностям, несущим последовательность-мишень (мутацию).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ДНК из парафиновых блоков (FFPE) и цельной крови пациентов получали с использованием набора GeneRead DNA FFPE Kit (Qiagen) и HiPure Universal DNA Kit (Magen) соответственно. Количественная и качественная оценка ДНК проводилась с использованием спектрофотометра BioSpectrometer Eppendorf. Соотношение A260/280 для всех образцов составляло не менее 1,8, A260/230 — не менее 2,0. Дизайн праймеров и зондов для детекции SNP выполнен с использованием программных инструментов Benchling.com, OligoCalc и Primer-BLAST. Молекулярно-диагностический анализ SNP проводился на приборе QuantStudio5 (Thermo Fisher Scientific).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Произведен дизайн праймеров и зондов для детекции 6 генетических вариантов в 11, 13, 14 и 16 экзонах (rs78014899, rs75030001, rs79658334, rs78347871, rs75076352, rs377767406), приводящих к аминокислотным заменам цистеин-богатого и тирозинкиназного доменов рецептора RET выполнен. Подобраны и оптимизированы температурные и физико-химические условия для проведения ПЦР в реальном времени. Показана экономически целесообразная возможность тестирования на наличие мутаций в гене *RET* с помощью ПЦР в реальном времени с использованием Taqman зондов для детекции нескольких SNPs в пределах одного экзона. Проведен скрининг 28 гетерозиготных образцов крови и парафиновых блоков пациентов (в паре), с использованием метода секвенирования соответствующих экзонов гена *RET* по Сенгеру в качестве контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В перспективе планируется применение данной тест-системы в клинике с целью определения чувствительности к таргетной терапии селективными RET-ингибиторами для направления пациентов в клинические исследования и разработки клинических рекомендаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллярный рак щитовидной железы; ПЦР; тест-система; мутации.

ЦИТИРОВАТЬ:

Матросова А.А., Попов С.В., Уткина М.В. ПЦР-тест-система в диагностике медуллярного рака щитовидной железы // Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 67. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12890>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Matrosova AA, Popov SV, Utkina MV. PCR test system in the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):67. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12890>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА



© В.А. Миненок*, Н.В. Болдина

Курский государственный медицинский университет, Курск

АКТУАЛЬНОСТЬ. Согласно данным статистики, частота встречаемости нейроэндокринных опухолей ЖКТ составляет 0,2–0,4 случая на 100 тыс. населения. Однако, по данным ряда исследований, пятилетняя выживаемость при названных новообразованиях крайне низкая: составляет около 56% для высокодифференцированных и 5,2% для низкодифференцированных. Именно поэтому вопрос терапии нейроэндокринных опухолей является актуальным.

Многочисленные исследования демонстрируют, что нейроэндокринные опухоли имеют высокую васкуляризацию, продуцируют большое количество факторов роста, которые являются мишенями для действия таргетных препаратов.

ЦЕЛЬ. Рассмотреть перспективные подходы к терапии нейроэндокринных опухолей ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Анализ доступных литературных данных по теме исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Одним из перспективных подходов к терапии нейроэндокринных опухолей ЖКТ является экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), поскольку доказано, что повышенная экспрессия эндотелиального фактора роста ведет к усилению ангиогенеза и снижению выживаемости пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями. Способностью к связыванию VEGF обладает препарат бевацизумаб, который представляет собой рекомбинантные моноклональные IgG1 антитела. Однако стоит отметить, что данные антитела наиболее эффективно действуют на рост новых сосудов, по мере стабилизации сосудистой системы опухоли действие их снижается.

Ингибиторы тирозинкиназы проявляют активность умеренной степени по отношению к VEGF и VEGFR. Так, в ряде исследований был установлен положительный эффект сунитиниба в терапии пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями. Данный препарат включен в рекомендации по лечению пациентов с подобными новообразованиями поджелудочной железы.

Большую роль в онкогенезе играет ген mTOR, повышенная активность которого ведет к неконтрольному делению клеток и прогрессированию опухоли. Именно поэтому применение препаратов, ингибирующих mTOR, например, эверолимуса, ведет к снижению клеточной пролиферации и повышению продолжительности жизни онкологических пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На сегодняшний день проводится большое количество исследований, направленных на поиск новых лекарственных средств для лечения больных с нейроэндокринными опухолями. Перспективным является создание и внедрение комбинированных лекарственных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: таргетная терапия; нейроэндокринология; нейроэндокринные опухоли.

ЦИТИРОВАТЬ:

Миненок В.А., Болдина Н.В. Таргетная терапия в лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 68. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12891>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Minenok VA, Boldina NV. Targeted therapy in the treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):68. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12891>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ТЕРАНОСТИКА В ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ



© В.А. Миненок*, Н.В. Болдина

Курский государственный медицинский университет, Курск

АКТУАЛЬНОСТЬ. На сегодняшний день большую популярность стала набирать тераностика. Тераностика представляет собой новое направление медицины, позволяющее применять препараты, с помощью которых одновременно можно проводить диагностику и терапию заболевания. Примером таких технологий является соматостатин-рецепторная радиотераностика у пациентов с нейроэндокринными опухолями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Анализ доступных литературных источников, в которых освещены вопросы применения соматостатин-рецепторной тераностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В большинстве случаев нейроэндокринные опухоли экспрессируют соматостатиновые рецепторы. В связи с этим аналоги соматостатина, способные связываться с данными рецепторами, выступают активными субстратами для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии. Так, введение радиоактивного лютеция-177 в состав радиофармпрепарата со сродством к соматостатиновым рецепторам позволило превратить диагностическое средство в терапевтическое. По результатам исследования J. Strosberg и соавт. применение ^{177}Lu -DOTA-TATE в лечении пациентов с нейроэндокринными опухолями, содержащими соматостатин рецептор 2 типа, привело к улучшению выживаемости при хорошей переносимости лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, тераностика помогает на ранней стадии определить, какие рецепторы экспрессирует опухоль и какие таргетные препараты необходимо применить в каждом конкретном случае, в чем и заключается персонализированный подход.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тераностика; онкоэндокринология; нейроэндокринные опухоли.

ЦИТИРОВАТЬ:

Миненок В.А., Болдина Н.В. Тераностика в онкоэндокринологии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 69. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12934>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Minenok VA, Boldina NV. Theranostics in oncoendocrinology. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):69. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12934>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ОПУХОЛЬ ПРЯМОЙ КИШКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© М.Н. Нечаева*, С.М. Молнар, Г.Г. Рахманкулова, Д.Е. Старицын

ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница №2 скорой медицинской помощи», Северодвинск

АКТУАЛЬНОСТЬ. В России практически отсутствуют статистические данные по заболеваемости нейроэндокринными опухолями (НЭО). Согласно данным реестра SEER, в США заболеваемость НЭО на 2004 г. составила 5,25 случая на 100 тыс. чел., отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО [1]. В настоящий момент существуют подробные алгоритмы лечения данной патологии в РФ [2].

ЦЕЛЬ. Представить личный опыт лечения нейроэндокринной опухоли прямой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациентка, 53 г., с диагнозом: НЭО прямой кишки cT1N0M1 4 ст. с множественными метастазами (МТ) в печени (до 75%), в лимфоузлы (л/у) ворот печени, паракавальные, парааортальные л/у. ИГХА: нейроэндокринная опухоль G2, положительная экспрессия PCK, synaptophysin, chromogranin, CD56, отрицательная экспрессия CK7, CDX2. Ki-67 до 15%. Пациентка чрезвычайно эмоционально лабильна, консультируется в различных медучреждениях и самостоятельно назначает себе обследования. Как следует из нашего личного опыта, такое тревожное поведение крайне характерно для пациентов с НЭО, что, вероятно, обусловлено биологией опухоли.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Учитывая гистологическое строение опухоли, назначена биотерапия: ланреотид 120 мг 1 раз в 28 дней с 20.02.2023, продолжает по настоящее время. Последнее введение 04.09.2023. Проведено 7 курсов. Лучший зарегистрированный ответ — стабилизация. Прогрессия от 21.06.2023 в печень, в связи с чем с 03.07.2023 к ланреотиду добавлен эверолимус (10 мг в сутки ежедневно). Карциноидного синдрома нет. Клинически значимых негативных явлений не было. Состояние пациентки после лечения удовлетворительное. Контрольное обследование запланировано на конец сентября 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Современная био- и таргетная терапия эффективна у пациентов с умеренно дифференцированными НЭО даже при большой опухолевой нагрузке, что наглядно демонстрирует данный клинический случай.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринная опухоль; биотерапия; таргетная терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020 [Internet] // Режим доступа: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie (дата обращения 06.09.2023).2. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных | <p>неоплазий желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 562–578 // Режим доступа: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2022/2022-28.pdf (дата обращения 06.09.2023)</p> |
|--|--|

ЦИТИРОВАТЬ:

Нечаева М.Н., Молнар С.М., Рахманкулова Г.Г., Старицын Д.Е. Метастатическая нейроэндокринная опухоль прямой кишки: клинический случай // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 70. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12892>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Nechaeva MN, Molnar SM, Rakhmankulova GG, Staritsyn DE. Metastatic neuroendocrine tumor of the rectum: a clinical case. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):70. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12892>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



СИНДРОМ ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ



© Д.С. Николаева^{1*}, А.Н. Суйналиева¹, М.Р. Шайдуллина², Л.С. Созаева¹, М.А. Карева¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань

АКТУАЛЬНОСТЬ. Синдром Хиппеля-Линдау — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся развитием различных опухолей: гемангиобластомы ЦНС, феохромоцитомы, опухоли поджелудочной железы, почек, гемангиомы сетчатки. Причина — мутации в гене *VHL*, кодирующем белок-опухолевый супрессор.

ЦЕЛЬ. Описание клинических случаев.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ. Пациентка К., 16 лет. С 7 лет — головные боли, гипергидроз. С 15 лет — подъем артериального давления (АД) до 140/110 мм рт.ст., тахикардия. При обследовании обнаружено повышение в суточной моче уровня норметанефрина (664 мкг/сут, N до 277) и метанефрина (555,0 мкг/сут, N до 150). По данным компьютерной томографии (КТ), визуализированы феохромоцитомы надпочечников: в левом — образование размерами 36х31х41 мм, в правом — два образования размерами 22х19х24 мм и 13х12х26 мм. После достижения целевых значений АД и пульса на терапии альфа- и бета-адреноблокаторами проведена двусторонняя адреналэктомия, назначена заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами. По данным патоморфологического исследования, подтверждена двусторонняя феохромоцитома (по шкале PASS 2 балла). Пациентке проведено исследование панели генов «Феохромоцитома»: в гене *VHL* обнаружен патогенный вариант с.475A>G (p.Lys159Glu) в гетерозиготном положении, что подтвердило синдром Хиппеля-Линдау. При обследовании пациентки в 16 лет не обнаружено других компонентов заболевания и признаков рецидива феохромоцитом. Аналогичная мутация обнаружена у отца пациентки, страдающего артериальной гипертензией с осложнениями, запланировано его обследование. У пациентки есть старший брат (30 лет), страдающий артериальной гипертензией, которому рекомендовано генетическое тестирование, но к настоящему времени оно не проведено.

Пациентка Ш., 13 лет. С 11 лет — гипергидроз, с 12 лет — повышение АД до 184/137 мм рт.ст. По данным КТ, обнаружены образования надпочечников: в левом — размерами 46х34х48 мм, в правом — 23х17х15 мм. В суточной моче обнаружено повышение уровня норметанефрина до 8132 мкг/сут (N до 150) при нормальном уровне метанефрина (62 мкг/сутки, N до 277). Также обнаружены два образования поджелудочной железы: на уровне головки размерами 8х8 мм, на уровне хвоста — 12х12 мм. Данных за гормональную активность этих образований не получено (гиперинсулинизм исключен по результатам пробы с голоданием, а уровни гастрина, соматостатина и глюкагона не были повышены). Учитывая сочетание феохромоцитом с образованиями поджелудочной железы, у пациентки заподозрен синдром Хиппеля-Линдау, который подтвержден генетическим тестированием: в гене *VHL* обнаружен патогенный вариант с.509T>G (p.Val170Gly) в гетерозиготном положении. У родителей пациентки мутация не обнаружена (мутация *de novo*). После достижения целевых значений АД и пульса на терапии альфа- и бета-адреноблокаторами проведена двусторонняя адреналэктомия, назначена заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами. По данным патоморфологического исследования, подтверждена двусторонняя феохромоцитома (по шкале PASS слева — 2 балла, справа — 0 баллов). При обследовании в 13 лет не получено данных за рецидив феохромоцитом, нет прогрессии в размерах образований поджелудочной железы и не получено данных за их гормональную активность, других компонентов заболевания не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Генетическая верификация синдрома Хиппеля-Линдау важна для пациента (при подтверждении диагноза требуется регулярное скрининговое обследование для выявления других компонентов) и генетического консультирования других членов семьи. Нами представлено описание как единственного в семье случая заболевания с мутацией *de novo*, так и семейного случая с установлением диагноза другому члену семьи.

ЦИТИРОВАТЬ:

Николаева Д.С., Суйналиева А.Н., Шайдуллина М.Р., Созаева Л.С., Карева М.А. Синдром Хиппеля-Линдау: описание клинических случаев // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 71. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12893>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Nikolaeva DS, Suinalieva AN, Shaidullina MR, Sozaeva LS, Kareva MA. Hippel-Lindau syndrome: description of clinical cases. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):71. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12893>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



УНИВЕРСАЛЬНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОТЕНЦИАЛА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ВЗРОСЛЫХ



© Н.В. Пачуашвили*, Э.Э. Порубаева, А.Р. Елфимова, Л.С. Урусова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Аденокортикальный рак (АКР) — это редкая злокачественная опухоль коры надпочечников. В последние годы АКР рассматривается как гетерогенная группа заболеваний с различными патоморфологическими и геномными особенностями, что обуславливает вариативность клинической картины и прогноза для пациентов. Несмотря на многочисленные молекулярно-генетические, патоморфологические и клинические исследования в настоящее время определение злокачественного потенциала новообразования надпочечника в клинической практике все еще затруднено и является одной из сложнейших задач прижизненной гистологической диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены пациенты с новообразованиями надпочечников, получившие лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, а также консультативный операционный материал пациентов из других лечебных учреждений. У всех больных проведена адреналэктомия в период с 2005 по 2022 гг. Всего для исследования было отобрано 143 случая опухолей надпочечников. Все образцы опухолевой ткани верифицировали в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей надпочечника (ВОЗ, 2022). ИГХ исследование производилось на автоматическом иммуногистостейнере Leica BOND III (Германия) по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем с использованием моноклональных первичных антител к маркеру клеточной пролиферации Ki-67 (MIB 1 Leica (Германия)) и фосфогистону H3 (PHH3).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проанализированы признаки с точки зрения их информативности в отношении диагностики АКР. На первом этапе выделен признак «размер опухоли более 10 см и/или масса опухоли более 200 г». При соответствии опухоли этим критериям гистологический диагноз соответствовал АКР в 100% случаев. На втором этапе выполнен анализ случаев с отрицательным значением данного критерия. В соответствии с ROC-анализом показателя Ki-67 у всех пациентов с Ki-67 < 5% и Ki-67 ≥ 11% установлен гистологический диагноз — аденокортикальная аденома (АКА) и АКР, соответственно. На заключительном этапе была построена математическая модель для дифференциальной диагностики АКР и АКА при значении Ki-67 от 5 до 10 включительно. В результате была получена регрессионная модель:

$$Z = -0,018 * X_{\text{размер}} + 0,278 * X_{\text{митозы}} - 0,261 * X_{\text{ядерный полиморфизм}} + 0,297 * X_{\text{патологические митозы}} + 0,816 * X_{\text{инвазия в капсулу}} + 0,565 * X_{\text{некрозы}} \\ P = 1 / (1 + e^{-Z})$$

При $p \geq 0,5$ гистологический диагноз соответствовал АКР, при $p < 0,5$ — АКА. Разработанная математическая модель показала 100% точность (95% ДИ: 96–100%) на обучающей и тестовой выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Создание новой модели улучшит точность диагностики, устраняя субъективность и трудности в толковании нынешних диагностических критериев. Эта модель отличается своей универсальностью для различных морфологических вариантов АКР. Применение данной системы повысит эффективность гистологической диагностики аденокортикальных опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденокортикальный рак; аденокортикальная аденома; гистологическая диагностика.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пачуашвили Н.В., Порубаева Э.Э., Елфимова А.Р., Урусова Л.С. Универсальная гистологическая система для оценки потенциала злокачественности опухолей коры надпочечников у взрослых // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 72. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12894>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Pachuashvili NV, Porubaeva EE, Elfimova AR, Urusova LS. Universal histological system for assessing the malignancy potential of tumors of the adrenal cortex in adults. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):72. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12894>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ИММУННЫЙ ЛАНДШАФТ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА: АНАЛИЗ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КЛЕТОК В РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ



© Н.В. Пачуашвили*, Э.Э. Порубаева, Л.С. Урусова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Аденокортикальный рак (АКР) — редкая злокачественная эндокринная опухоль из клеток коры надпочечника с частотой встречаемости 0,7–2 случая на 1 млн населения в год. Из-за трудностей диагностики АКР обнаруживается уже на стадии метастазирования, что ограничивает возможности хирургического вмешательства и предполагает неблагоприятный прогноз. При этом прогноз крайне неоднороден и трудно предсказуем в клинической практике. Наблюдается большая вариабельность клинических проявлений, встречаются как вялотекущие, так и агрессивные опухоли. Наличие иммунных клеток в опухолевом микроокружении нередко ассоциировано с лучшим прогнозом для пациентов, однако учитывая разнонаправленность действия различных субпопуляций иммунных клеток на опухолевый рост, важно определить не только интенсивность, но и состав иммунного инфильтрата. Детальный анализ состава опухоли-инфильтрирующих иммунных клеток при АКР ранее не проводился.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены образцы опухолевой ткани от 71 пациента с классическим (n=36; 50,7%), онкоцитарным (n=18; 25,4%), миксоидным (n=9; 12,7%) и смешанным (n=8; 11,2%) вариантом АКР. Все образцы верифицировали в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей надпочечника (ВОЗ, 2022). Каждому из 71 пациента проведена серия иммуногистохимических окрашиваний на маркеры основных субпопуляций иммунных клеток: CD45, CD3, CD4, CD8 и CD68. Иммуногистохимический анализ срезов опухолевой ткани проводили по стандартной методике с помощью автоматического иммуногистостейнера Leica BOND III с использованием фирменных реактивов Leica. Было проанализировано влияние количества инфильтрирующих опухоль иммунных клеток с учетом паренхиматозного и стромального распределения на клинические исходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Количество CD45+иммунных клеток в паренхиме и строме опухоли было относительно низким (189 и 268 клеток/мм², соответственно). Однако количество иммунных клеток всех анализируемых популяций было выше в онкоцитарном (как в паренхиме так и строме опухоли) по сравнению с классическим вариантом АКР (p<0,001). Выявлено, что CD3+ Т-лимфоциты обильно представлены в паренхиме и строме классического и онкоцитарного вариантов АКР по сравнению с миксоидным вариантом. CD68+ макрофаги также были обнаружены во всех образцах опухолевой ткани, однако их количество было выше в онкоцитарном варианте по сравнению с классическим. Анализ взаимосвязи выживаемости с изучаемыми факторами показал, что общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования между классическими и онкоцитарными гистологическими вариантами существенно различаются в пользу последнего (p<0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интенсивная иммунная инфильтрация является благоприятным прогностическим фактором при АКР. Изучение субпопуляционного состава микроокружения может быть использовано для прогнозирования исходов АКР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденокортикальный рак; иммунное микроокружение; прогностическое значение.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пачуашвили Н.В., Порубаева Э.Э., Урусова Л.С. Иммунный ландшафт аденокортикального рака: анализ и прогностическая значимость опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток в различных морфологических вариантах // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 73. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12895>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Pachuashvili NV, Porubaeva EE, Urusova LS. The immune landscape of adrenocortical cancer: analysis and prognostic significance of tumor-infiltrating immune cells in various morphological variants. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):73. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12895>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.





КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТКИ С АКРОМЕГАЛИЕЙ И ПЭКОМОЙ

© М.А. Перепелова*, В.Д. Анкина, Е.А. Пигарова, Е.Г. Пржиялковская, Л.К. Дзеранова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Акромегалия — редкое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся повышенной секрецией гормона роста, что способствует активной пролиферации клеток различных тканей в организме. Данная когорта пациентов подвержена повышенному риску возникновения новообразований, к самым частым относится колоректальный рак. Периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль (обычно называемая ПЭКомой) — редко встречается, состоит из клеток, тип которых до сих пор остается неизвестным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Представлен клинический случай пациентки с ПЭКомой и акромегалией.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациентке А. в 2011 г. по клинической картине заподозрена акромегалия, специфическое лечение не получала. По данным МРТ головного мозга и уровню инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), в 2015 г. выполнена трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. Через 2 года после операции на фоне беременности отмечался продолженный рост исходной макроаденомы гипофиза с охватом внутренней сонной артерии слева, в связи с чем после родов выполнена стереотаксическая хирургия по 8 Гр в 2 фракции и назначена терапия аналогами соматостатина длительного действия.

В 2018 г. впервые выявлена очаговая гиперплазия печени, при многократном обследовании — подозрение на метастазы в печень. Через год при серии МСКТ и МРТ исследований выявлено образование хвоста поджелудочной железы размерами до 2,2х1,65 см (с умеренно повышенным сигналом в DWI и незначительным накоплением контрастного вещества), 2 образования в печени (4 сегмент), проведена пункция образований под контролем УЗИ (гистологически не исключалось наличие эпителиальной опухоли на фоне гранулирующего воспаления). По данным иммуногистохимического исследования — гемангиома капиллярного типа.

В сентябре 2019 г. выполнена пункция образования в печени, определялись морфологические признаки холестаза, а также очаговая дистрофия гепатоцитов. Признаков метастазов злокачественной опухоли в микропрепаратах не обнаружено.

В ноябре 2020 г. при МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено образование в хвосте поджелудочной железы 25х18х21 мм.

В апреле 2022 г. проведены гемигепатэктомия (атипичная резекция 4, 5, 8 сегментов печени), холецистэктомия, дистальная резекция хвоста поджелудочной железы. По результатам биопсии операционного материала: образование поджелудочной железы соответствовало злокачественной опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток (ПЭКомой), печени — гепатоцеллюлярный рак.

В феврале 2023 г. в связи с частичной резистентностью к аналогам соматостатина и отказом пациентки от повторного оперативного вмешательства, инициирована терапия пэгвисоманом. На фоне медикаментозной терапии достигнута нормализация уровня ИФР-1, роста образований органов брюшной полости по данным инструментальных исследований не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Высокий риск различных новообразований при акромегалии может быть реализован у пациента с сочетанным проявлением редких опухолей, таких как гепатоцеллюлярный рак и ПЭКомой поджелудочной железы. Данный клинический случай демонстрирует необходимость своевременного лечения акромегалии и скрининга возможных онкологических заболеваний у этих пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; новообразования; ПЭКома; гепатоцеллюлярный рак.

ЦИТИРОВАТЬ:

Перепелова М.А., Анкина В.Д., Пигарова Е.А., Пржиялковская Е.Г., Дзеранова Л.К. Клинический случай пациентки с акромегалией и ПЭКомой // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 74. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12896>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Perepelova MA, Ankina VD, Pigarova EA, Przhialkovskaya EG, Dzeranova LK. Clinical case of a patient with acromegaly and PEComa. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):74. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12896>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



РАКОВЫЕ ОРГАНОИДЫ В РАЗРАБОТКЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Д.А. Петрова*, А.Н. Бастрич, Е.В. Бондаренко, Л.С. Урусова, П.А. Никифорович, Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (НЦМУ «Национальный центр персонализированной медицины эндокринных заболеваний»), Москва

ЦЕЛЬ. Разработка методов культивирования трехмерных органоидных культур (органоеидов) рака щитовидной железы. Создание первой в мире коллекции живых раковых органоидных линий опухолей щитовидной железы человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исходным материалом для линий органоидов были свежие образцы ткани папиллярного рака, полученные в результате хирургического удаления первичных опухолей и метастазов. Органоиды размножали *in vitro* и хранили в замороженном виде с возможностью разморозить живую культуру в любое время. Критически важными компонентами системы культивирования раковых органоидов являются: среда культивирования, внеклеточный матрикс для культивирования и метод предподготовки образца опухоли перед началом культивирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Были получены органоиды папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) как из первичных опухолей, так и из метастазов. Предварительная обработка раковой ткани, питательная среда, внеклеточный матрикс и способ пассирования имели решающее значение для успешного создания стабильных органоидных культур. Оптимизация всех этапов привела к получению самоподдерживающихся линий органоидов ПРЩЖ. Иммуногистохимические анализы (маркер пролиферативной активности Ki-67, тиреоидный фактор транскрипции TTF-1 и тиреоглобулин TG) и окрашивание гематоксилином-эозином органоидов и исходной опухолевой ткани подтвердили злокачественную природу органоидов, их гетерогенность и доказали, что органоиды ПРЩЖ повторяют морфологические и гистопатологические особенности (такие как папиллярные, фолликулярные или кистозные структуры) исходной опухолевой ткани. Анализы проводились по меньшей мере после трех пассажей органоидных линий ПРЩЖ *in vitro*. На более поздних пассажах культур органоидов обнаружены случаи клональной эволюции (снижение экспрессии тироглобулина) в пределах одной линии органоидов. Полученные данные могут указывать на увеличение злокачественного потенциала культуры и, предположительно, являются отражением естественного течения болезни у пациента *in vivo*.

ВЫВОДЫ. Полученные органоиды являются персонифицированной клеточной моделью ПРЩЖ и имеют потенциал для тестирования таргетной терапии ПРЩЖ, особенно радиойод-резистентных форм и при метастатическом поражении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: раковые органоиды; трехмерная модель опухолевой ткани; папиллярный рак щитовидной железы; персонифицированная медицина; злокачественное новообразование щитовидной железы; органоидные культуры.

ЦИТИРОВАТЬ:

Петрова Д.А., Бастрич А.Н., Бондаренко Е.В., Урусова Л.С., Никифорович П.А., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мокрышева Н.Г. Раковые органоиды в разработке методов лечения рака щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 75. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12897>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Petrova DA, Bastrich AN, Bondarenko EV, Urusova LS, Nikiforovich PA, Beltsevich DG, Kuznetsov NS, Mokrysheva NG. Cancerous organoids in the development of thyroid cancer treatment methods. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):75. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12897>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ЛУЧЕВЫЕ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕЛОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА



© Д.В. Петроченко^{1,2*}, Д.А. Березникова¹, Ф.В. Подольский¹, И.В. Станоевич^{1,3}, В.В. Хвостовой^{1,2}, У. Станоевич^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

²ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Министерства здравоохранения Курской области, Курск

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Анализ на основе компьютерной томографии является объективным и полезным инструментом для оценки саркопении, которая в большинстве случаев диагностируется еще до установления диагноза рака желудка, до начала проведения специального лечения и является одним из важных предикторов токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии. В тоже время анализ результатов большого количества исследований подчеркивает значимость дисмикроэлементоза, как в процессе канцерогенеза, так и опухолевой прогрессии. Селен, медь, цинк и марганец являются неотъемлемыми компонентами антиоксидантной защиты клеток, а также детоксикации ксенобиотиков, в том числе противоопухолевых лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Уровень содержания микроэлементов в плазме крови 100 больных, полученной до начала, а также после 4 курса полихимиотерапии с диагнозом «Рак желудка», II–IV стадий опухолевого процесса, разных возрастных групп, определяли с помощью спектрометра с масс-спектрометрическим детектированием Varian 810-MS. Для диагностики саркопении использовали компьютерную томографию. Для оценки саркопении определялась площадь мышечной ткани по двум последовательным аксиальным срезам, выполненным на уровне тела 3-го поясничного позвонка. Для оценки тяжести нежелательных явлений использовались общие критерии токсичности Национального института рака США (CTCAE v5.0). Статистический анализ полученных данных осуществлялся с применением статистического пакета Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исследование корреляционных связей путем определения коэффициента корреляции Спирмена (r) показало, что между скелетно-мышечным индексом (СМИ) до начала лечения и степенью тяжести анемии после 4 курса лечения имеется умеренная ($r=-0,302$), обратная, статически значимая связь ($p<0,05$); умеренная, обратная, статически значимая связь, наблюдается между СМИ и степенью тяжести анемии ($r=-0,323$) и гипопроотеинемии ($r=-0,300$) после 4 курсов химиотерапии; СМИ до начала лечения коррелировал со степенью тяжести лейкопении и гипопроотеинемии после 4 курса химиотерапии — где наблюдалась слабая ($r=-0,292$; $r=-0,276$), обратная, статически значимая связь. Соотношение концентрации селен/марганец до начала лечения коррелировало со степенью тяжести анемии после 4 курсов ПХТ — где наблюдалась слабая ($r=-0,249$), обратная, статически значимая связь, в то же время соотношение медь/цинк до лечения коррелировало со степенью тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ — где наблюдалась умеренная ($r=-0,312$), обратная, статически значимая связь. Соотношение цинк/марганец и медь/марганец до лечения коррелировало со СМИ после 4 курса лечения, где наблюдалась слабая ($r=-0,240$), обратная, статически значимая связь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что совокупная оценка концентрации металлов и скелетно-мышечного индекса точнее предсказывает тяжелые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка.

ЦИТИРОВАТЬ:

Петроченко Д.В., Березникова Д.А., Подольский Ф.В., Станоевич И.В., Хвостовой В.В., Станоевич У. Лучевые и масс-спектрометрические предиктивные маркеры тяжелой токсичности противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 76. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12898>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Petrochenko DV, Bereznikova DA, Podolsky FV, Stanoevich IV, Khvostovoy VV, Stanoevich U. Radiation and mass spectrometric predictive markers of severe toxicity of antitumor drug therapy in patients with gastric cancer. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):76. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12898>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ: НОВЫЕ НАУЧНЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ



© Е.В. Письменная^{1*}, У. Станоевич², Е.Н. Гребенкин², Н.В. Лазарева², М.Н. Антюхина³, И.В. Станоевич⁴

¹Министерство здравоохранения Курской области, Курск

²ОБУЗ Курский областной научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова Министерства здравоохранения Курской области, Курск

³ОБУЗ Областной перинатальный центр Министерства здравоохранения Курской области, Курск

⁴ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Последнее десятилетие наблюдается значительное расширение спектра научных проблем онкоэндокринологии, как по содержанию, так и по используемым новейшим высокоточным методам исследования, во многом обеспечивающим персонализацию дальнейшей лечебной тактики. В классическом представлении содержательная часть направления включает изучение опухолей эндокринных органов и гормонозависимых неоплазий органов-мишеней.

РЕЗУЛЬТАТЫ (НОВЫЕ ЗАДАЧИ). В настоящее время нарастающую актуальность приобретает изучение особенностей течения и коррекции исходных эндокринопатий на фоне комплексной или комбинированной противоопухолевой терапии при том или ином неопластическом процессе, а также в период его ремиссии. Вследствие высокой распространенности особое значение приобретает управление сахарным диабетом 2 типа, саркопеническим ожирением, тиреоидным статусом у онкологических больных на всех этапах лечения и реабилитации. Существует высокая потребность практического здравоохранения в утвержденных протоколах подготовки и ведения пациентов онкологического профиля с той или иной коморбидной эндокринопатией на фоне комплексной/комбинированной терапии, выполнения диагностических вмешательств и др.

Еще одним новым аспектом онкоэндокринологии является развитие обратимых и необратимых специфических поражений органов внутренней секреции, вызванных противоопухолевым лечением. Несмотря на то, что основное внимание исследователей в настоящее время направлено на изучение особенностей активации аутоиммунных процессов при применении иммунотерапии, не меньшей актуальностью обладает уточнение токсического поражения эндокринных органов в результате химиотерапевтического или таргетного лечения для разработки способов профилактики и коррекции. Изучение течения исходных эндокринопатий и развития токсических и лучевых поражений представляют собой новое научное направление онкоэндокринологии и важнейшую практическую задачу, решение которой позволит увеличить общую и, потенциально, безрецидивную выживаемость больных, учитывая перmissive роль большинства гормонов в онкогенезе.

Многие эндокринопатии являются факторами риска опухолевого роста (преимущественно дифференцированных эпителиальных опухолей). Таким образом, то или иное эндокринное заболевание (акромегалия, эндогенный гиперкортицизм, сахарный диабет 2 типа, ожирение, синдром поликистозных яичников, идиопатическая гиперандрогения у мужчин и др.) возможно рассматривать *in vivo* моделью роли гормонального сигналинга в онкогенезе, а национальный регистр эндокринопатий может служить основой для формирования регистра граждан высокого онкологического риска, подразумевающего омоложение и углубление скрининговых мероприятий на популяционном уровне и персонализацию профилактических мер с учетом других факторов риска на индивидуальном уровне.

Одним из стратегических аспектов разработки мер первичной профилактики злокачественных опухолей, на наш взгляд, является объединение национальных канцер-регистра, регистра эндокринопатий и регистра вспомогательных репродуктивных технологий.

Еще одной сложной нерешенной задачей, стоящей перед онкологами и организаторами здравоохранения, является разработка и внедрение системы мониторинга и учета токсических эффектов лечения пациентов онкологического профиля с целью управления и профилактики развития тяжелой токсичности. В настоящее время отсутствует единая система регистрации, анализа и управления токсическими эффектами лекарственного лечения у больных злокачественными новообразованиями, таким образом, затруднено проведение научных изысканий и организационных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Решение новых задач онкоэндокринологии на государственном уровне, разработка и массовое внедрение принципов персонализации лечения пациентов является одним из основных вызовов к существующей модели управления научным и лечебным процессами и требует тесного сотрудничества между учреждениями онкологического, эндокринологического, акушерско-гинекологического профиля различных регионов России с созданием междисциплинарных рабочих научных групп на местах.

ЦИТИРОВАТЬ:

Письменная Е.В., Станоевич У., Гребенкин Е.Н., Лазарева Н.В., Антюхина М.Н., Станоевич И.В. Персонализированная онкоэндокринология: новые научные и организационные задачи // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 77. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12899>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Pis'mennaja EV, Stanoevich U, Grebenkin EN, Lazareva NV, Antyukhina MN, Stanoevich IV. Personalized oncoendocrinology: new scientific and organizational tasks. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):77. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12899>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Эндокринная хирургия. 2023;17(4):77

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12899>

Endocrine surgery. 2023;17(4):77



СЛУЧАЙ ИНСУЛИНОМЫ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НИЗКИМ УРОВНЕМ С-ПЕПТИДА



© Е.В. Погорыша, У.А. Цой, Л.В. Белоусова, Е.Н. Гринева

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ. Инсулинома — наиболее частая причина эндогенного гиперинсулинизма (ЭГ), диагностика и лечение которой непростая задача в практике эндокринолога. Основным методом диагностики является тест с 72-часовым голоданием. Критерии постановки диагноза ЭГ: глюкоза <3,0 ммоль/л, инсулин плазмы $\geq 3,0$ мкМЕ/мл (≥ 18 пмоль/л), С-пептид сыворотки $\geq 0,2$ нмоль/л ($\geq 0,6$ нг/мл). Однако известно, что в редких случаях при инсулиноме уровень С-пептида в пробе с голоданием может быть меньше порогового значения. Представленный клинический случай демонстрирует трудности диагностического поиска у пациентки с инсулиномой и дискордантными результатами пробы с голоданием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациентка 57 лет с жалобами на приступы, сопровождающиеся клиникой гипогликемии, купирующиеся приемом легкоусвояемых углеводов, с прибавкой веса на 19 кг за 8 лет, поступила в отделение эндокринологии НМИЦ В.А. Алмазова в марте 2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Амбулаторно при заборах крови на фоне гипогликемии отмечалось отсутствие адекватного подавления инсулина, однако уровень С-пептида был ниже порогового значения: 01.2021 г.: глюкоза плазмы 2,5 ммоль/л, С-пептид 0,181 нмоль/л, инсулин 7,92 мкМЕ/мл. 02.2021 г.: глюкоза 2,3 ммоль/л, инсулин 3,2 мкМЕ/мл, С-пептид 0,138 нмоль/л. Был сделан вывод об отсутствии данных за ЭГ, исключены другие причины недиабетической гипогликемии. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости (ОБП), данных за образование поджелудочной железы (ПЖ) не получено.

Во время госпитализации проведена проба с 72-часовым голоданием: через 14,5 часа голодания глюкоза 2,46 ммоль/л, инсулин 24,8 пмоль/л, С-пептид 0,5 нг/мл. С учетом дискордантных результатов инсулина и С-пептида проба выполнена повторно в условиях ОРИТ для исключения искусственного введения инсулина: через 7 часов голодания глюкоза 2,05 ммоль/л, инсулин 32,1 пмоль/л, С-пептид 0,69 нг/мл. Таким образом, при повторном проведении пробы уровень С-пептида соответствовал критериям ЭГ, было принято решение о проведении топической диагностики инсулиномы. По данным позитронно-эмиссионной томографии-КТ с ^{68}Ga -ДОТА-TATE, выявлено образование головки ПЖ с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов 2 типа размерами 10x7 мм. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОБП: образование головки ПЖ размерами 11x8 мм. Была выполнена эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией образования ПЖ, по результатам которой в головке ПЖ определялось образование размером до 2,0x1,5 см. По результатам цитологического и иммуногистохимического исследований получены данные за нейроэндокринную опухоль (НЭО) с диффузной экспрессией инсулина, пролиферативная активность по Ki-67 до 0,5% (G1).

Пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме панкреатодуоденальной резекции. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования подтвержден диагноз: «НЭО ПЖ с экспрессией инсулина», pT1N0, G1 (Ki-67 0,2%) (инсулинома).

После операции гипогликемии не рецидивировали. Период наблюдения составил 3 месяца. Пациентка жалоб не предъявляет, отмечает уменьшение потребности в легкоусвояемых углеводах, снижение веса на 15 кг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В редких случаях при инсулиноме могут быть дискордантные результаты пробы с голоданием. При исключении искусственного введения инсулина целесообразно проведение диагностического поиска, направленного на выявление источника автономной продукции инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинома; эндогенный гиперинсулинизм; С-пептид; инсулин.

ЦИТИРОВАТЬ:

Погорыша Е.В., Цой У.А., Белоусова Л.В., Гринева Е.Н. Случай инсулиномы головки поджелудочной железы с низким уровнем С-пептида // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 78. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12900>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Pogolsha EV, Tsoi UA, Belousova LV, Grineva EN. A case of pancreatic glands insulinoma with low C-peptide level. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):78. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12900>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЭТ-КТ С ¹¹C-ХОЛИНОМ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ



© К.А. Погосян*, Т.Л. Каронова, У.А. Цой, Д.В. Рыжкова, О.В. Юдина, Е.Н. Гринева

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с МСКТ (ПЭТ-КТ), относится к гибридным методам инструментальной диагностики, при выполнении которой оцениваются как анатомические, так и функциональные особенности исследуемой области. В последнее время изучаются возможности ПЭТ-КТ с ¹¹C-холином при визуализации аденом околощитовидных желез (ОЩЖ), которые являются наиболее распространенной причиной развития первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). В настоящее время клинические рекомендации по ПГПТ регламентируют использование следующих диагностических методов: ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), двухфазная или субтракционная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-МИБИ и ^{99m}Tc-пертехнетатом. Однако нередко случаи персистенции заболевания после проведения хирургического лечения ПГПТ. В связи с этим использование других методов топической диагностики ПГПТ может иметь большое значение в рамках улучшения качества визуализации аденом ОЩЖ на предоперационном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 34 больных с биохимически подтвержденным диагнозом ПГПТ. Всем больным было выполнено УЗИ, МСКТ шеи и органов грудной клетки, субтракционная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-МИБИ/^{99m}Tc-пертехнетатом и ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином. Впоследствии всем больным была выполнена ПТЭ. Результаты гистологического исследования принимались за «золотой стандарт» при оценке диагностической точности методов визуализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Большинство больных ПГПТ составляли женщины (76%), медиана возраста составила 59 лет (55; 64). Всем больным выполнялась ПЭТ-КТ с ¹¹C-холином в рамках топической диагностики ПГПТ. К настоящему времени 17 больным выполнена ПТЭ, по результатам гистологического исследования подтвердилось наличие аденомы/гиперплазии ОЩЖ у всех больных. Множественные аденомы/гиперплазии выявлены в 4 случаях (4/17; 29%). Эктопированные аденомы/гиперплазии были обнаружены в 4 случаях (4/17; 29%). УЗИ, МСКТ, субтракционная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-МИБИ и ^{99m}Tc-пертехнетатом, ПЭТ-КТ с ¹¹C-холином продемонстрировали следующие показатели чувствительности: 48%, 71%, 51% и 91% и специфичности: 56%, 78%, 83% и 94 %, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПЭТ-КТ с ¹¹C-холином продемонстрировала более высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с другими методами визуализации аденом ОЩЖ, что делает использование данного метода привлекательным для топической диагностики ПГПТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2022-301).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; визуализация; ПЭТ-КТ; ¹¹C-холин.

ЦИТИРОВАТЬ:

Погосян К.А., Каронова Т.Л., Цой У.А., Рыжкова Д.В., Юдина О.В., Гринева Е.Н. Преимущества использования ПЭТ-КТ с ¹¹C-холином по сравнению с другими методами топической диагностики аденом околощитовидных желез // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 79 doi: <https://doi.org/10.14341/serg12901>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Pogosyan KA, Karonova TL, Tsoi UA, Ryzhkova DV, Yudina OV, Grineva EN. Advantages of using PET/CT with ¹¹C-choline compared with other methods of topical diagnosis of parathyroid adenomas. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):79. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12901>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ДИАГНОСТИКА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ CYP21A2



© Е.С. Подшивалова*, Е.А. Ветчинкина, Т.В. Погода, М.В. Уткина

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Популяционные исследования клинических случаев предполагают наличие ассоциаций между ВДКН и развитием опухолей надпочечников [1]. Дефицит 21-гидроксилазы, опосредованный наличием мутаций в гене CYP21A2, является причиной развития врожденной дистрофии коры надпочечников (ВДКН) в 90–95% случаев. Ген CYP21A2 расположен внутри RCCX локуса на коротком плече 6-й хромосомы, содержащего более чем в 65% случаев псевдоген CYP21A2. Из-за гомологии между геном и псевдогеном около 96–98% сложность при анализе мутаций в гене CYP21A2 существенно возрастает. Высокая достоверность результатов генетического анализа является важнейшим фактором для диагностики и терапии патологических состояний, ассоциированных с геном CYP21A2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С помощью метода ПЦР, с использованием набора LongAmp Taq PCR Kit, NEB амплифицировали участок 6179 bp (NC_000006.12), включающий в себя целевой полный ген CYP21A2, с праймеров CYP749f (AGGTGCTCTGGTGGCTAAAGG) и Tena36F2 (AGGCGCTCGCTATGAGGTGAC). ПЦР-продукт очищали согласно инструкции производителя с применением магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter). Очищенный ПЦР-продукт использовали для постановки сиквенсовой реакции и ПЦР в реальном времени (ПЦР-PB). Сиквенсовую реакцию проводили с помощью BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit с 8 внутренних праймеров, универсальных для гена CYP21A2 и псевдогена CYP21A2P, перекрывающих кодирующие области гена CYP21A2. ПЦР-PB использовали для детекции 9 частых мутаций (rs9378251, rs6475, rs6471, rs6445, rs7755898, rs7769409, rs12530380, rs1554299737, rs6476) с помощью собственной разработанной тест-системы на основе технологии TaqMan-зондов и 5x qPCRMix-HS (Евроген).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Благодаря универсальности праймера CYP749f, расположенного в 5'-области перед геном CYP21A2 и псевдогеном CYP21A2P, и специфичности праймера Tena36F2, расположенного в 35 экзоне гена TNXB, в ходе ПЦР амплифицируется только участок локуса RCCX, предположительно содержащий транскрибируемую версию гена CYP21A2. При этом для анализа доступны химерные варианты с крупными делециями между геном и псевдогеном. Достоверность анализа 10 групп сибсов подтверждена методом секвенирования по Сэнгеру. Результаты, полученные методом ПЦР-PB с использованием TaqMan-зондов на 84 образцах, согласуются с данными, полученными методом секвенирования по Сэнгеру в 100% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Разработанные методики секвенирования по Сэнгеру и ПЦР-PB с применением TaqMan-зондов позволяют обнаруживать мутации в транскрибируемых вариантах гена CYP21A2 как в норме, так и в случаях конверсий между геном и псевдогеном, либо в случаях крупных делеций с образованием химерных вариантов. Ограничением методик является неспособность детектировать аллели с крупными делециями, затрагивающими область отжига праймеров CYP749f или Tena36F2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: CYP21A2; секвенирование по Сэнгеру; ПЦР-PB.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sahlander F, et al. Congenital adrenal hyperplasia in patients with adrenal tumors: a population-based case-control study. *J Endocrinol Invest* 46, 559–565 (2023). doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01933-0>

ЦИТИРОВАТЬ:

Подшивалова Е.С., Ветчинкина Е.А., Погода Т.В., Уткина М.В. Диагностика мутаций в гене CYP21A2 // *Эндокринная хирургия*. — 2023 — Т. 17 — №4. — С. 80. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12902>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Podshivalova ES, Vetchinkina EA, Pogoda TV, Utkina MV. Diagnosis of mutations in the CYP21A2 gene. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):80. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12902>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



АЛЛЕРГИЗАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© И.О. Пономарев^{1*}, Н.Н. Удербает²¹Центр системной онкологии, Астана²Научно-клинический центр онкорекреации, Астана

АКТУАЛЬНОСТЬ. Опухоли головного мозга глиального ряда (ГОГМ) занимают до 60% всех новообразований головного мозга. Результаты лечения этой категории больных остаются крайне неудовлетворительными и не имеют тенденции к улучшению. По биологическим признакам роста, ГОГМ в большей степени являются местно-деструктивными и не дают метастазов. Высокая потенция к рецидивам сопровождается выраженным провоспалительным компонентом как в опухоли, так и в микроокружении. Воспаление является индикатором глубоких иммунных реакций как в месте патологии, так и на системном уровне. Одним из звеньев иммунного патогенеза могут быть состояния иммунореактивности аллергического типа. Однако до настоящего времени аллергостатус у больных ГОГМ изучен недостаточно. Этим определяется актуальность настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом для анализа стали показатели 571 общего анализа крови (ОАК), полученного у 31 больного глиальными опухолями головного мозга (ГОГМ). Женщин — 15, мужчин — 16. Средний возраст больных — $41,3 \pm 2,3$ года (min 21 — max 63). Диагнозы: астроцитомы — 17, глиобластомы — 12, олигодендроглиомы — 2. Интервал взятия анализов $8,4 \pm 1,7$ дня. Время наблюдения за больными 90 дней. Спецификация аллергического статуса проведена по показателю индекса аллергизации (ИА) по формуле А.А. Солдатов (1997, 2002, 2004):

$$\text{ИА} = \text{лимф}\% + 10 * (\text{эоз}\% + 1) / \text{нейтр.}\% + \text{мон.}\% + \text{базоф}\%.$$

Статистическая обработка материала проведена по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Гипоаллергенное состояние зарегистрировано в 107 анализах (18,7%), норма — в 134 (23,5%), аллергизация — 330 (57,8%), соответственно. Средний показатель гипоаллергенных состояний составил $0,47 \pm 0,012$ (min 0,17 — max 0,67), аллергизации $1,94 \pm 0,05$ (min 1,09 — max 7,74), нормо-реактивность $0,9 \pm 0,01$ (min 0,68 — max 1,08), соответственно. Статистически значимо определены различия в паре «гипо- и нормо-реактивность» ($p < 0,001$ уровень надежности $T > 99,99\%$). В паре «аллергизация и нормо-реактивность» также зарегистрированы статистически значимые различия ($p < 0,001$ уровень надежности $T > 99,99\%$). Соответственно гипоаллергенные и аллергенные состояния также имеют статистически значимые различия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В 76,5% у больных глиальными опухолями головного мозга зафиксированы изменения в аллергическом статусе: в 18,7% — гипореактивность, в 57,8% — аллергизация. Иммунная дезадаптация реакций аллергического типа является характерным биологическим признаком этих новообразований. Иммунологи вообще не принимают никакого участия в лечении этой сложной категории больных ни на каком этапе. Полученные данные заставляют задуматься о пересмотре принципов лечения больных ГОГМ.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пономарев И.О., Удербает Н.Н. Аллергизация у больных глиальными опухолями головного мозга // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 81. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12903>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Ponomarev IO, Uderbaev NN. Allergization in patients with glial brain tumors. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):81. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12903>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД ДИАГНОСТИКИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА В УСЛОВИЯХ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА



© Е.В. Прилепина*, И.А. Абоян

ГБУ РО Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону

АКТУАЛЬНОСТЬ. Аденокортикальный рак (АКР) — редкая злокачественная опухоль коркового слоя надпочечника, характеризующаяся агрессивностью клинического течения и неблагоприятным лечебным прогнозом. Большая часть случаев АКР выявляется как инсиденталомы надпочечника. Редкость АКР обуславливается объективными трудностями диагностики заболевания вне специализированных учреждений, в связи с чем актуальность проблемы ранней диагностики заболевания с помощью комплексного подхода в условиях клиничко-диагностического центра очевидна.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В период с 09.2014 по 02.2020 гг. в условиях клиничко-диагностического центра обследовано 667 пациентов с образованиями надпочечников, случайно выявленными в ходе визуализирующих методов исследования. Топическая диагностика опухолей надпочечников заключалась в проведении компьютерной томографии с использованием контрастного вещества, определением нативной плотности образования и вычислением абсолютного и относительного процента вымывания контраста. Для оценки злокачественного потенциала опухоли надпочечника были использованы качественные характеристики образования — размер опухоли свыше 4 см, быстрый рост опухоли (более 5 мм за 6 месяцев), образования с высокой нативной плотностью при компьютерной томографии (более 20 ед. Н), абсолютный процент вымывания контраста менее 60%, относительный процент вымывания контрастного вещества менее 40%. Согласно клиническим рекомендациям для исследования гормональной активности опухолей надпочечников были выполнены фракционированные метанефрины в суточной моче, утренний кортизол плазмы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, при наличии артериальной гипертензии — уровень калия и альдостерона крови, а также активность прямого ренина. Пациенты с высоким злокачественным потенциалом образований надпочечников были обследованы на наличие метастазирования аденокортикального рака и решение вопроса дальнейшей тактики лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате проведенного комплекса диагностических мероприятий у 58 пациентов из 667 были обнаружены образования надпочечников с высоким злокачественным потенциалом, в связи с чем выполнено оперативное лечение — робот-ассистированная адреналэктомия. Были выявлены следующие нозологические формы — ганглионеврома — 1, миелолипома — 1, киста надпочечника — 6, макронодулярная гиперплазия надпочечника — 1, аденокортикальная аденома — 34, феохромоцитомы — 7, метастазы рака почки — 2, аденокортикальный рак — 6, что подтверждено гистологическим исследованием новообразований. Гормональная активность образований надпочечников в виде функциональной автономной продукции кортизола выявлена у 2 пациентов с АКР. Данных за метастатическое поражение ни у одного участника исследования с аденокортикальным раком выявлено не было, что говорит в пользу благоприятного лечебного прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комплексный подход диагностики аденокортикального рака с использованием современных лабораторных и лучевых методов исследования в условиях клиничко-диагностического центра позволил поставить своевременный диагноз у большинства пациентов на ранней стадии заболевания без развития осложнений.

ЦИТИРОВАТЬ:

Прилепина Е.В., Абоян И.А. Комплексный подход диагностики аденокортикального рака в условиях клиничко-диагностического центра // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 82. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12904>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Prilepina EV, Aboyan IA. An integrated approach to the diagnosis of adrenocortical cancer in a clinical diagnostic center. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):82. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12904>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ХИНОЛОНОВЫХ РЕГУЛЯТОРОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* С СОДЕРЖАНИЕМ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА У БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЛЕГКИХ



© С.А. Румянцев^{1,2*}, А.В. Шестопалов^{1,2}, В.В. Давыдов¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. В процессе метаболизма триптофана у *Pseudomonas Aeruginosa* происходит образование HHQ (2-гептил-4-хинолон) и PQS (2-гептил-3-гидрокси-4-хинолон), которые выступают в роли хинолиновых регуляторов и играют важную роль в качестве индуктора экспрессии целого ряда генов, обеспечивая тем самым повышение вирулентности микроорганизма и усиление проявлений его негативных эффектов на организм-хозяина. В результате происходит угнетение иммунной системы и формирование воспалительных изменений в бронхах. Однако несмотря на эти факты, до сих пор не было предпринято попыток оценить характер изменения содержания HHQ и PQS *Pseudomonas Aeruginosa* в крови больных с раком легких и провести всесторонний анализ сдвигов с их стороны с изменением уровня иммуноглобулинов и VEGF в крови. Изучение этих вопросов и стало целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 40 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ): 22 мужского и 18 женского пола, и 23 здоровых донора (7 мужчин, 16 женщин). Среди больных I стадия НМРЛ была диагностирована у 4, II — у 11, III — у 15, IV — у 10 пациентов. В крови больных с помощью метода ВЭЖХ проведено количественное определение PQS и HHQ, анализ содержания иммуноглобулинов G, S IgA, а также VEGF методом твердофазного иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исследования показали, что содержание PQS в крови больных с раком легких вдвое выше, чем у контрольной группы обследованных. При этом уровень HHQ у них оставался неизменным. На фоне данного сдвига у больных выявлялось снижение уровня иммуноглобулинов IgG, а также повышение содержания sIgA и фактора роста VEGF в крови. Все эти сдвиги отражают вероятный эффект бактериального метаболита PQS на иммунный ответ организма-хозяина, его роль в регуляции острой фазы воспаления слизистых оболочек и выраженность тканевой гипоксии при раке легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Принимая во внимание тот факт, что PQS в организме человека синтезируется только в процессе обмена триптофана бактериями *Pseudomonas Aeruginosa*, как постоянными представителями микрофлоры, можно прийти к заключению об усилении их роста в бронхах при раке легких. Независимо от причины появления подобного сдвига, его возникновение формирует предпосылки для отягощения течения основного заболевания и ухудшения его прогноза. Несомненно, что высказанные предположения о возможных причинах усиления продукции PQS и соответственно усилении роста *Pseudomonas Aeruginosa* в организме больных требуют проведения специальных исследований. Всестороннее их изучение позволит разработать принципиально новые подходы к терапии рака легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак легких; PQS; HHQ; факторы роста; иммуноглобулины; *Pseudomonas Aeruginosa*; кворум сенсинг.

ЦИТИРОВАТЬ:

Румянцев С.А., Шестопалов А.В., Давыдов В.В. Изучение взаимоотношений хинолоновых регуляторов *Pseudomonas Aeruginosa* с содержанием иммуноглобулинов и факторов роста у больных с раком легких // Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 83. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12905>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Rumyantsev SA, Shestopalov AV, Davydov VV. Studying the relationship of quinolone regulators of *Pseudomonas Aeruginosa* with the content of immunoglobulins and growth factors in patients with lung cancer. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):83. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12905>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



АКТИВАЦИЯ НК-КЛЕТОК В БИОРЕАКТОРНЫХ СИСТЕМАХ ПОСЛЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ *IN VITRO* В ПРИСУТСТВИИ ФИДЕРНЫХ КЛЕТОК



© В.А. Рыбачук^{1,2*}, Н.В. Михайловский^{1,2}, Е.В. Абакушина^{1,2}

¹ООО «Текон Медицинские приборы», Москва

²ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Получение клинически значимого количества функционально эффективных естественных клеток-киллеров (НК) является важной задачей для иммунотерапии онкологических заболеваний. Современные методы производства НК-клеток ограничены из-за трудностей масштабирования и лицензионных ограничений. Целью данного исследования являлась оценка уровня экспрессии поверхностных маркеров активации и пролиферативной активности НК-клеток здоровых доноров в процессе длительной экспансии в газопроницаемых биореакторных системах G-Rex.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Градиентным методом выделяли мононуклеарные клетки, содержащие, в т.ч. НК-клетки, из периферической крови 10 здоровых доноров по стандартной методике. Применяли два способа культивирования. В первом способе клетки культивировали без добавления фидерных клеток (ФК), во втором добавляли ФК линии TMDK-562-15. Процесс культивирования проводили в 6-луночных биореакторах G-Rex6M (Wilson Wolf, США) с площадью поверхности 10 см² в полной питательной среде на основе RPMI-1640 с добавлением ИЛ-2 (ронколейкин, «БИОТЕХ», Россия), в условиях CO₂-инкубатора при температуре 37°C в течение 14 дней. Индекс пролиферации (ИП) определяли как отношение общего числа клеток на 14 день к количеству клеток до начала культивирования. Активацию экспансированных *in vitro* НК-клеток оценивали по уровням экспрессии поверхностных маркеров HLA-DR и CD38 методом проточной цитометрии на 0-е, 7-е и 14-е сутки культивирования (AMNIS Image Stream MkII, «Luminex», США). Статистический анализ осуществляли с помощью «MS Excel 2016».

РЕЗУЛЬТАТЫ. По полученным данным средний ИП НК-клеток на 14-е сутки культивирования в 1-м способе составил 32, во 2-м — 206. Экспансия НК-клеток в условиях активации ИЛ-2 с ФК показывала увеличение НК-клеток до 96%. Рост этой же популяции также наблюдался и в клеточной культуре при культивировании с ИЛ-2 до 21% (p<0,05). В группе №2 уровень экспрессии HLA-DR⁺ находился на уровне 80% на протяжении всего цикла культивирования, а в первой группе составил 74 и 66% на 7-е и 14-е сутки, соответственно. Доля CD38⁺ на 7-е и 14-е сутки в группе №2 составила 99 и 97%, соответственно. В 1-й группе процент активированных НК-клеток, экспрессирующих маркер CD38, был постоянен и в среднем составил 95%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показано, что GMP-совместимый метод в газопроницаемых биореакторных системах G-Rex в присутствии ИЛ-2 и ФК позволяет получить большое количество активированных НК-клеток из периферической крови здоровых доноров, что указывает на их перспективное использование в клинических исследованиях.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рыбачук В.А., Михайловский Н.В., Абакушина Е.В. Активация НК-клеток в биореакторных системах после культивирования *in vitro* в присутствии фидерных клеток // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 84. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12906>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Rybachuk VA, Mikhailovsky NV, Abakushina EV. Activation of NK cells in bioreactor systems after *in vitro* cultivation in the presence of feeder cells. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):84. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12906>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ЗНАО



© В.А. Рыбачук^{1*}, Н.В. Михайловский¹, Ю.В. Гельм², Е.В. Абакушина¹

¹ООО «Текон Медицинские приборы», Москва

²МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

АКТУАЛЬНОСТЬ. Существует несколько противоположных точек зрения в оценке эффектов воздействия ионизирующих излучений в низких и относительно низких дозах. Одни исследователи описывают существование позитивного действия малых доз облучения, когда их уровень граничит с природным, а именно наблюдается стимулирующее действие радиации, проявляющееся в увеличении частоты клеточных делений. Другие отвергают какие-либо особенности эффектов низких доз. Третьи указывают на повышенную опасность относительно низких доз для организма. Поэтому изучение проблемы влияния относительно низких доз радиации на организм на сегодняшний день остается актуальной.

ЦЕЛЬ. Изучить чувствительность активированных и неактивированных лимфоцитов онкологических больных к относительно низким дозам ионизирующего излучения (1-8 Гр) в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Лимфоциты выделяли из периферической венозной крови 10 онкологических больных со злокачественными новообразованиями абдоминальной области (ЗНАО) по стандартной методике на градиенте плотности фикола ($\rho=1,077$) путем центрифугирования при 2000 оборотов/мин, затем дважды отмывали PBS и культивировали в концентрации $1-2 \times 10^6$ кл/мл в среде на основе RPMI-1640 во флаконах в условиях CO_2 -инкубатора при 37°C в течение трех дней. Для получения активированных лимфоцитов в среду для культивирования добавляли IL-2 и IL-15. Активированные и не активированные лимфоциты облучали до культивирования и на 3-й день. Для облучения лимфоциты переносили в 5 чашек Петри диаметром 35 мм. Первую чашку не облучали, а использовали в качестве контроля. Другие четыре чашки с лимфоцитами облучали электронами в дозе 1 Гр, 2 Гр, 4 Гр и 8 Гр на установке Philips SL-20, энергия пучка 6 МэВ. Облученные и необлученные лимфоциты помещали в инкубатор на 24 часа при температуре 37°C, после чего подсчитывали количество клеток, а также анализировали их жизнеспособность.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Жизнеспособность лимфоцитов после выделения из периферической крови клеток была выше 98%. После 3 дней активации лимфоцитов *in vitro* жизнеспособность сохранялась у 97%, а пролиферативная активность увеличивалась в среднем на 20%. После облучения не активированных лимфоцитов дозой 1 Гр их жизнеспособность на следующий день снижалась в среднем до уровня 20%. У активированных лимфоцитов выживаемость составила $78 \pm 3\%$, что ниже контроля на 14%. При облучении активированных лимфоцитов дозой 2 Гр жизнеспособность составила $56 \pm 4\%$, при 4 Гр — $39 \pm 2\%$, а при 8 Гр — $23 \pm 5\%$. Выявлено, что уровень жизнеспособности активированных лимфоцитов менее 50% появляется при облучении дозой более 2 Гр.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При проведении лучевой терапии онкобольным необходимо учитывать тот факт, что количество лимфоцитов в периферической крови после лучевого воздействия может снижаться при поглощенных дозах выше 2 Гр. Активация интерлейкинами популяции лимфоцитов больных ЗНАО существенно снижает чувствительность клеток к действию ионизирующего излучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфоциты; ЗНАО; IL-2; IL-15; ионизирующее излучение.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рыбачук В.А., Михайловский Н.В., Гельм Ю.В., Абакушина Е.В. Влияние низких доз ионизирующего излучения на чувствительность лимфоцитов больных ЗНАО // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 85. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12907>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Rybachuk VA, Mikhailovsky NV, Gelm YuV, Abakushina EV. The effect of low doses of ionizing radiation on the sensitivity of lymphocytes in patients with MTAA. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):85. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12907>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ФЕНОТИП НК-КЛЕТОК ПОСЛЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ IN VITRO В ПРИСУТСТВИИ ФИДЕРНЫХ КЛЕТОК



© В.А. Рыбачук^{1,2}, Н.В. Михайловский^{1,2}, Е.В. Абакушина^{1,2}, С.А. Румянцев²

¹ООО «Текон Медицинские приборы», Москва

²ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Современные подходы лечения онкологических больных, включают в себя методы иммунотерапии, основанные на адоптивном переносе больному аутологических или аллогенных клеточных препаратов на основе активированных Т-лимфоцитов или НК-клеток. Для эффективной активации и экспансии НК-клеток необходимо длительное культивирование, которое может включать ко-стимулирующие факторы (цитокины, антитела) и/или фидерные клетки. Целью данного исследования явилась оценка пролиферативной активности и иммунофенотипа НК-клеток здоровых доноров в процессе длительной экспансии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови 10 условно здоровых доноров по стандартной методике и кокультивировали с фидерными клетками линии TMDK-562-15 в течение 20 дней в полной питательной среде RPMI-1640 с добавлением ИЛ-2 (ронколейкин, «БИОТЕХ», Россия) во флаконах, в условиях CO₂-инкубатора при температуре 37°C. Подсчет клеток и жизнеспособность осуществляли на автоматическом анализаторе TC10 (BioRad, Сингапур) каждые 10 дней. Индекс пролиферации (ИП) определяли как отношение общего числа клеток на 20 день к количеству клеток до начала культивирования. Цитофлуориметрический анализ проводили на 0, 10 и 20 дни экспансии на проточном цитометре с визуализацией Image Stream MkII («Luminex», США). Применяли 6-цветную панель меченых антител к CD45/3/56/16 и маркерам активации CD38/HLA-DR («BD Biosciences», США). Статистический анализ осуществляли с помощью «MS Excel 2016».

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний ИП НК-клеток на 20 день культивирования составил 106. В процессе экспансии происходила перегруппировка основных популяций НК- и Т-клеток. На 20 день культивирования среднее содержание НК-клеток увеличилось в 11 раз до 86,7% (p<0,05), а Т-клеток снизилось в 6 раз до 12,8%. При этом более 70% НК-клеток имели фенотип CD56⁺CD16⁺, также наблюдалось увеличение экспрессии маркеров активации CD38⁺ и HLA-DR⁺ до 97,3% и 94,5% соответственно, что подтверждает процесс активации in vitro.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показано, что длительное культивирование мононуклеарных клеток в присутствии цитокина и фидерных клеток позволяет многократно увеличить количество и долю активированных НК-клеток. Данную технологию можно использовать для производства клеточного продукта и получения CAR-NK-клеток.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рыбачук В.А., Михайловский Н.В., Абакушина Е.В., Румянцев С.А. Фенотип НК-клеток после культивирования in vitro в присутствии фидерных клеток // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 86. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12908>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Rybachuk VA, Mikhailovsky NV, Abakushina EV, Rumyantsev SA. Phenotype of NK cells after in vitro cultivation in the presence of feeder cells. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):86. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12908>



ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА У ПАЦИЕНТКИ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© В.В. Савенко*, Е.А. Пигарова

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, обладающих биологически активными свойствами и происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки. Наиболее частая их локализация — органы пищеварительного тракта и поджелудочная железа. Задачей лечения больных с НЭО является как ликвидация самой опухоли, так и подавление симптомокомплекса, обусловленного карциноидным синдромом. Важную роль в лечении функционально активных НЭО ЖКТ играют аналоги соматостатина, которые подавляют секрецию гормонов и пептидов, уменьшают секрецию и моторику желудка, внешнюю и внутреннюю секрецию поджелудочной железы, обладают антипролиферативными и другими эффектами.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность применения аналогов соматостатина длительного действия у пациентки с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Анализ данных пациентки с генетически подтвержденным синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (гетерозиготная мутация с.15541561 incC p.p521fsX535), проходившей ежегодное стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦЭ» до и после хирургического лечения по поводу НЭО поджелудочной железы, с оценкой назначенной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Пациентка С. 42 года страдает язвенной болезнью желудка, эрозивным гастритом с 2004 года. В 2006 стали беспокоить приливы, избыточное потоотделение, профузная диарея, тошнота и рвота сразу после еды, по ЭГДС диагностировано желудочное кровотечение. В 2009 году выявлены множественные образования поджелудочной железы, диагностирован синдром Золлингера-Эллисона (гастрин без отмены ингибиторов протонной помпы 49 пмоль/л, после 2-х дневной отмены натошак 46,1 пмоль/л (1–10), 15 мин после еды 46,3 пмоль/л (5–30), через 30 мин после еды 46,1 пмоль/л (5–30), через час после еды 46,3 пмоль/л (5–30)). В октябре 2009 г. проведена сцинтиграфия с In-111-октреотидом, результаты показали наличие активной нейроэндокринной опухолевой ткани с высокой экспрессией соматостатиновых рецепторов в головке поджелудочной железы. По данным анализа крови уровень хромогранина А 1040,1 нг/мл (1–100). С ноября 2009 инициирована терапия октреотидом-депо 30 мг 1/мес. В феврале 2010 года в ЭНЦ проведена энуклеация трех опухолей головки поджелудочной железы, дистальная резекция хвоста поджелудочной железы с тремя опухолями, спленэктомия, холецистэктомия, по данным морфологического исследования: эндокринная опухоль солидно-трабекулярного строения с умеренным фиброзом стромы без окружающих тканей, метастаз высокодифференцированной эндокринной карциномы солидно-трабекулярного строения с умеренным фиброзом стромы в лимфатическом узле. В послеоперационном периоде проведено исследование на хромогранин А 13,9 Ед/л (2–18), серотонин 250,9 нг/мл (30–200); 5-ОИУК 11 мкмоль/сут; при сцинтиграфии с In-111-октреотидом (на фоне отмены соматостатина): данных за наличие очагового процесса с активными соматотропными рецепторами не получено. Терапия октреотидом-депо отменена.

С июля 2012 года стала ощущать «карциноидные кризы», проявляющиеся приливами жара, гиперемии лица, приступами головокружения, в связи с чем возобновлена терапия октреотидом продленного действия 30 мг/28 дней, на фоне приема которого приливы купировались. Однако прием препарата был нерегулярный, и при длительном перерыве симптомы возобновлялись. При МСКТ в октябре 2012 г. выявлен очаг небольших размеров в области головки поджелудочной железы без клинических признаков синдрома Золлингера-Эллисона, что могло соответствовать рецидиву аденокарциномы, но при проведении сцинтиграфии с Tc-99 текратидом всего тела в этом очаге выявлена высокая активность соматотропных рецепторов, что позволило его классифицировать как нейроэндокринную опухоль. В дальнейшем на фоне продолжающегося лечения октреотидом продленного действия ежегодно проходила клиническое обследование и МСКТ-контроль брюшной полости, которое не выявило отрицательной динамики. В 2017 г. при перерыве в приеме октреотида в течении 3–4 месяцев отмечалось возобновление карциноидного синдрома.

При МСКТ органов брюшной полости в декабре 2019 г. зарегистрировано увеличение количества объемных образований поджелудочной железы, на основании чего произведена замена октреотида на ланреотид в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней.

В последующие госпитализации в 2021 г. и 2022 г. отмечалось отсутствие отрицательной динамики по данным МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВЫВОДЫ. Таким образом, на примере клинического случая представлена эффективность и безопасность длительного использования пролонгированных форм аналогов соматостатина. Пациенты с нейроэндокринными опухолями испытывают проявления гормональной гиперсекреции, включающие диарею, приливы и бронхоспазм, которые существенно ухудшают качество жизни, а лечение аналогами соматостатина длительного действия значительно облегчает эти симптомы. Кроме того, антипролиферативный эффект аналогов соматостатина обеспечивает стабилизацию роста опухоли. Применение данных препаратов целесообразно в симптоматической и поддерживающей терапии, что открывает дополнительные возможности лекарственного лечения онкологических больных.

ЦИТИРОВАТЬ:

Савенко В.В., Пигарова Е.А. Опыт использования аналогов соматостатина у пациентки с множественными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 87-88. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12909>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Savenko VV, Pigarova EA. Experience of using somatostatin analogues in a patient with multiple neuroendocrine tumors of the pancreas. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):87-88. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12909>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ ЭНДОКРИНОПАТИЙ У ПАЦИЕНТКИ С ПОЛНЫМ ОТВЕТОМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО НА ИММУНОТЕРАПИЮ



© Д.В. Сазонова^{1*}, Н.М. Кутаков², А.С. Луценко¹, Е.Г. Пржиялковская¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²Онкологический центр «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. За последние 10 лет ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ) прочно вошли в клиническую практику по причине их высокой эффективности в лечении злокачественных опухолей и удовлетворительного профиля токсичности. В результате действия иммунотерапии (ИТ) сверхактивированные иммунные клетки, наряду с противоопухолевым эффектом, могут вызывать аутоиммунные повреждения различных органов и систем. Среди нежелательных явлений (НЯ) наиболее часто встречаются нарушения функции ЖКТ по типу гастроэнтероколита и диареи (0,7–45%), а также иммуноопосредованные эндокринопатии (7–37,8%): нарушения функции щитовидной железы (до 50%), гипопитуитаризм (до 17%), сахарный диабет (до 1%), первичная надпочечниковая недостаточность (до 0,1%), гипопаратиреоз и аутоиммунные полиглангулярные синдромы (единичные случаи).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Мы представляем клинический случай иммуноопосредованных эндокринопатий у пациентки с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на фоне терапии анти-PD-1 агентом ниволумабом с полным ответом на лечение, несмотря на сложность клинической ситуации и исчерпанность терапевтических резервов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациентке О. 58 лет 08.2019 установлен диагноз «Центральный рак (PD-L1 негативная аденокарцинома без активирующих мутаций) левого легкого cT4N3M1, IV стадия». Суммарно проведено 4 линии противоопухолевой терапии с включением таксанов, платиновых агентов, бевацизумаба, пеметрекседа, гемцитабина с максимальным эффектом в виде стабилизации процесса. В связи с очередным прогрессированием по данным контрольного обследования от 11.2022 с 12.2022 инициирована 5-я линия лечения — ИТ ниволумабом по 240 мг/14 дней. До начала ИТ эндокринных заболеваний в анамнезе не выявлено. После 7 курса 05.2023 развился деструктивный тиреоидит, гипотиреотическая фаза (ТТГ — 82 мМЕ/л, св.Т4-0,67 пмоль/л), назначен левотироксин натрия 100 мкг/сут, противоопухолевая терапия продолжена. 06.2023 в связи с жалобами на снижение АД до 90/60 мм рт. ст., общую слабость, тошноту и периодическую рвоту выполнено лабораторное исследование крови: АКТГ (утро) — 827 пг/мл, кортизол (утро) — 2,8 нмоль/л, ренин — 184 мкМЕ/мл, Na — 135 ммоль/л, K — 5,1 ммоль/л, ТТГ — 22 мМЕ/л. Диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН), назначена терапия: гидрокортизон 15 мг утром, 10 мг в 16:00+флудрокортизон 0,1 мг утром. На фоне терапии симптомы тошноты и рвоты купированы, АД нормализовалось. После компенсации ПНН доза левотироксина натрия была эскалирована до 125 мкг/сут, вследствие чего достигнута компенсация гипотиреоза (ТТГ — 0,4 мМЕ/л). Суммарно пациентке проведено 18 курсов ИТ. По данным контрольного ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ и в/в йодсодержащим контрастированием от 10.2023: сохраняется полный метаболический ответ на лечение, данных за наличие активной опухолевой ткани не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Продемонстрирован клинический случай полного ответа на 5-ю линию терапии ниволумабом пациентки с диссеминированным НМРЛ. Пятилетняя выживаемость таких пациентов не превышает 5%, в связи с чем данный эффект можно назвать фантастическим. Все чаще в научных исследованиях сообщается об увеличении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с возникшими иммуноопосредованными эндокринопатиями в результате ИТ. Однако причины данной корреляции до сих пор остаются неизвестными. Предполагаемая гипотеза требует дополнительных исследований для возможного определения данных осложнений как предикторов высокой эффективности терапии иИКТ и/или прогностических факторов более благоприятного течения опухолевого заболевания. Также данный клинический случай демонстрирует актуальность настороженности в отношении эндокринопатий среди онкологических пациентов с целью своевременной диагностики жизнеугрожающих состояний, таких как надпочечниковая недостаточность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы иммунных контрольных точек; иммуноопосредованные эндокринопатии; ниволумаб; пембролизумаб; ипилумаб.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сазонова Д.В., Кутаков Н.М., Луценко А.С., Пржиялковская Е.Г. Клинический случай иммуноопосредованных эндокринопатий у пациентки с полным ответом немелкоклеточного рака легкого на иммунотерапию // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 89. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12910>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Sazonova DV, Kutakov NM, Lutsenko AS, Przhialkovskaya EG. A clinical case of immuno-mediated endocrinopathies in a patient with a complete response of non-small cell lung cancer to immunotherapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):89. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12910>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



АНАЛИЗ ФАКТОРА СТЕРОИД-РЕФРАКТЕРНОЙ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ У ДЕТЕЙ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ



© Н.В. Сидорова^{1*}, С.В. Семочкин¹, С.А. Румянцев²

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

²ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Реакция трансплантата против хозяина (РТПХ) является серьезным осложнением после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК) у пациентов со злокачественными заболеваниями крови. Терапией первой линии при развитии данного состояния является применение глюкокортикоидных гормонов (ГКС), однако только половина пациентов отвечают на стандартную терапию. При отсутствии клинического ответа на ГКС регистрируется стероид-рефрактерное течение РТПХ (СР-РТПХ), которое требует усиления иммуносупрессивной терапии (ИСТ) другими препаратами. Влияние этих препаратов на реципиента может также повлиять на результат терапии, в том числе оказывать негативное влияние на выживаемость и противолейкемический ответ. Определение точной выживаемости (ОВ и БРВ) пациентов с СР-РТПХ может быть сложным из-за небольшого количества исследований и разнообразия когорт пациентов.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ. Изучить влияние фактора стероидрефрактерности РТПХ на результат алло-ТГСК от неродственных доноров у детей со злокачественными заболеваниями кроветворной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ 143 неродственных алло-ТГСК в период с 2003 по 2019 гг., у детей со злокачественных заболеваний крови: 100 при миелоидных опухолях и 43 при опухолях лимфоидной системы. Среди пациентов 69% (n=99) — мальчики и 31% (n=44) — девочки; средний возраст — 8,0 года (от 8 мес. до 17 лет). Костный мозг у 72% (n=103) пациентов, периферические стволовые клетки у 38% (n=40). HLA — совместимость: 10/10 в 77% (n=110), 9/10 в 23% (n=33). Медиана наблюдения 75,8 мес. (95% ДИ 65,7–82,9).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота развития ОРТПХ составила 69% (n=99), из них СР-РТПХ в 33% (n=33). ОВ пациентов всей когорты составила 57,3%, безрецидивной выживаемости (БРВ) 53,8%. При этом фактор развития ОРТПХ, на результаты статистически значимого влияния не оказал. ОВ в течении 5 лет у пациентов с ОРТПХ и без этого осложнения оказалась 62,1 и 53,1%, соответственно (p=0,58). Аналогичная тенденция наблюдается при анализе 5-летней БРВ — 59,2% и 49,8%, соответственно (p=0,5). При этом развитие СР-РТПХ показало статистически значимое различие по показателям долгосрочной ОВ и БРВ. Так, 5-летняя ОВ при СР-РТПХ — 38%, без осложнения 64,7% (p=0,0014), 5-летняя БРВ при СР-РТПХ — 36,8%, без регистрации осложнения — 59,5% (p=0,006).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОРТПХ является второй из причин смертности после алло-ТГСК, ограничивающее ее применение. Однако, как показали результаты данного исследования, регистрация СР-РТПХ достоверно может быть ассоциирована с увеличением рисков смерти и рецидива заболевания у детей со злокачественными заболеваниями кроветворной системы после алло-ТГСК от неродственного донора. Оптимизация стратегии иммуносупрессии, выявление факторов риска, позволит снизить частоту трансплантат-ассоциированной летальности и рецидивов гемобластозов.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сидорова Н.В., Семочкин С.В., Румянцев С.А. Анализ фактора стероид-рефрактерной реакции трансплантат против хозяина при аллогенной трансплантации у детей с гемобластомами // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 90. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12911>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Sidorova NV, Semochkin SV, Rumyantsev SA. Analysis of the steroidreference factor of the graft-versus-host reaction in allogeneic transplantation in children with hemoblastoses. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):90. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12911>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПОЗДНИМ РЕЦИДИВОМ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Сидорова Н.В.^{2*}, Семочкин С.В.², Румянцев С.А.^{1,2}

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Около 5% случаев апластической анемии АА может наблюдаться после аутоиммунного гепатита (АИГ). Ассоциированная с гепатитом, или постгепатитная апластическая анемия (ПГАА) представляет собой вариант АА, при котором недостаточность костного мозга следует за острым приступом гепатита менее чем через 6 месяцев от постановки диагноза АИГ. Интерферон- γ , продуцируемый Т-клетками, и последующие цитокиновые каскады становятся вовлеченными в патогенез ПГАА. Это указывает на то, что АА и гепатит имеют один и тот же механизм, при котором запускается Т-клеточно-опосредованный иммунный процесс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациент И., мальчик 7 лет, дебют заболевания был в 2012 году, с клиники холестаза, гиперферментемии с проявлениями цитолиза. Выполнена биопсия печени, МРТ брюшной полости: у ребенка диагностирован аутоиммунный серонегативный гепатит на фоне первичного склерозирующего холангита. Проводилась терапия, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL): преднизолон 30 мг/сут внутривенно, с положительной динамикой, снижением уровня билирубина, трансаминаз. С 2013 по 2017 г. все показатели были в норме. В июле 2018 г. впервые выявлена изолированная цитопения, уровень ферментов печени был в норме, поскольку пациент был бессимптомным, выбран наблюдательный подход в качестве основной тактики. В октябре 2018 г. желтушность, выраженная слабость, прогрессирующая цитопения, определялись маркеры цитолиза. Биопсия костного мозга: аплазия. Кортикостероидная терапия аутоиммунного гепатита не проводилась. Было принято решение о проведении алло-ТГСК от идентичного сибса. Кондиционирование включало: циклофосфамид 100 мг/кг + флударабин 100 мг/м² + антитимоцитарный иммуноглобулин 100 мг/кг + ритуксимаб 375 мг/м². Профилактика РТПХ (реакция «трансплантат против хозяина»): циклоспорин А (ЦсА) + микофеноловая кислота (ММФ). Функция трансплантата зарегистрирована на +24 день, отсутствует трансфузионная зависимость, полный донорский химеризм определялся с +100 дня после алло-ТГСК (95% клеток донора). В позднем посттрансплантационном периоде отмечалось повышение уровня трансаминаз и общего билирубина сыворотки. Данное состояние было расценено как РТПХ с поражением печени, в терапии конверсия ЦсА на такролимус (Такро), с положительным эффектом. Гемограмма оставалась нормальной.

ОБСУЖДЕНИЕ. При анализе данного случая обнаружено достаточно редкое течение серонегативного АИГ у ребенка, с двумя эпизодами активности с интервалом в 6 лет, а также нетипичная клиника развития апластической анемии на фоне аутоиммунного гепатита. Прогноз ПГАА согласно современным публикациям благоприятен только при проведении своевременной диагностики и терапии. После серонегативного гепатита необходимо контролировать показатели гемограммы и при наличии минимальной цитопении больных направлять в гематологический стационар. Данный вывод следует из нашего случая, когда динамическое наблюдение за больным согласно клиническим рекомендациям АИГ не предотвратило развитие жизнеугрожающего синдрома костномозговой недостаточности.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сидорова Н.В., Семочкин С.В., Румянцев С.А. Апластическая анемия, ассоциированная с поздним рецидивом аутоиммунного гепатита у ребенка: клинический случай // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 91. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12912>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Sidorova NV, Semochkin SV, Rumyantsev SA. Aplastic anemia associated with late recurrence of autoimmune hepatitis in a child: a clinical case. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):91. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12912>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА 2 ТИПА



© Р.Р. Таривердиева*, Г.А. Ахундбейли

Азербайджанский медицинский университет, Баку

АКТУАЛЬНОСТЬ. В последние годы все чаще в практике эндокринолога встречаются патологии, вызванные первичным аутоиммунным поражением эндокринных желез. При этом у многих пациентов формируется их недостаточность с частотой 2–5 на 100 000 населения. Но все же полиэндокринопатии, вызванные аутоиммунным повреждением, явление редко встречаемое. Поэтому каждый такой клинический случай вызывает интерес. В 1926 г. М. Шмидт подробно описал синдром одновременного поражения надпочечников (гипокортицизм) и щитовидной железы. Встречается в 3–8 раз чаще у женщин.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациентка А.М., 1961 г. р. с жалобами на слабость, усиливающуюся при нервном стрессе, в период острых инфекционно-вирусных заболеваний. Из анамнеза: обратила внимание на очаговую пигментацию на лице, на коже передней поверхности грудной клетки; одновременно ощущала сильный упадок сил, тошноту, похудела с 61 до 53 кг при нормальном аппетите. В результате обследования участковым терапевтом: АКТГ — 1833 пг/мл; кортизол — 85 нмоль/л; глюкоза — 107,6 мг/дл. Общий анализ крови в норме. В связи с данными показателями пациентка была направлена на консультацию эндокринолога. Было проведено более расширенное обследование: данные рентген-снимка легких — без отклонений, МРТ надпочечников — в пределах нормы. Общий анализ крови без особенностей, АКТГ 1514 пг/мл, кортизол в 09:00 — 7,35 нмоль/л, кальций 2,4 нмоль/л, натрий 143 ммоль/л, калий 4,68 нмоль/л, ренин 87,1 пг/мл. Был поставлен диагноз «Болезнь Аддисона», назначен кортеф 10 мг утром. На фоне терапии состояние НЕЗНАЧИТЕЛЬНО улучшилось — слабость уменьшилась, но не исчезла, пигментация менее выраженная, прибавила в весе 7 кг за 6 месяцев. Терапия продолжалась в течение 11 месяцев. Несмотря на определенные улучшения, состояние продолжало вызывать беспокойство. В связи с этим пациентка обратилась в эндокринное отделение Терапевтической клиники Медицинского университета для коррекции терапии. При осмотре: рост 157 см, вес 60 кг, кожные покровы равномерно бронзовой окраски, обычной влажности. Подкожно-жировой слой распределен равномерно. Щитовидная железа не увеличена, неоднородной консистенции, безболезненная, подвижная. По органам — без патологии. АД 110/65 мм рт.ст., пульс 62 уд/мин. Наследственность не отягощена, 2 детей, менопауза с 47 лет. На момент обращения были проведены следующие исследования: АКТГ >1250 пг/мл; кортизол <1,00 нмоль/л, ренин 92,5 пг/мл; калий — 4,04 ммоль/л; кальций — 8,8 мг/дл, натрий 139 ммоль/л; глюкоза — 93 мг/дл; ТТГ 93,095 мЕд/л, св.Т4 0,52 нг/дл; анти-ТПО 267 МЕ/мл. На основании комплексного подхода при обследовании данной пациентки выявлен диагноз: «Синдром Шмидта (хроническая первичная надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз)». Корректировка назначений относительно уточненного диагноза: кортеф 10 мг в 08:00, 5 мг в 14.00; кортинефф 100 мг утром, эутирокс 75 мкг утром натошак. Даны рекомендации по изменению терапии на случай присоединения интеркуррентных заболеваний.

ВЫВОДЫ. При определении у пациентов патологии, обусловленной аутоиммунным повреждением, рекомендуется комплексный подход в дополнительных исследованиях по выявлению возможных компонентов аутоиммунного полиглангулярного синдрома. Что дает возможность более правильной и качественной коррекции патологии в целом, улучшая качество жизни пациента.

ЦИТИРОВАТЬ:

Таривердиева Р.Р., Ахундбейли Г.А. Клинический случай аутоиммунного полиглангулярного синдрома 2 типа // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 92. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12913>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Tariverdieva RR, Akhundbeyli GA. A clinical case of autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):92. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12913>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ЛЮПУС-НЕФРИТА, СОЧЕТАЮЩИЙСЯ С ПОРАЖЕНИЕМ КОСТНОГО МОЗГА (АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ)



© А.А. Тимофеева^{1*}, Н.В. Сидорова², М.М. Антошин²

¹Российская детская клиническая больница (РДКБ) — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Апластическая анемия — редкое заболевание системы крови. Проявляется панцитопенией, аплазией костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами гемопоэтических стволовых клеток. АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Аутоиммунный генез апластической анемии при наличии подтвержденного диагноза СКВ не вызывает сомнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Девочка X, от 2-й беременности, от первых срочных самостоятельных родов. До года психомоторное развитие по возрасту. Впервые жалобы на снижение активности ребенка, задержку моторного развития появились в возрасте 9 месяцев. В возрасте 1 года — регресс моторных функций, установлен диагноз: «Энцефалопатия смешанного генеза, синдром ДЦП (спастический тетрапарез)».

В возрасте 7 лет, после ОРВИ, при обследовании: лейкоцитоз, тромбоцитоз, гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, азотемия, протеинурия, гематурия. Установлен диагноз: «Острый гломерулонефрит, нефротический синдром». При госпитализации в федеральный центр для верификации диагноза проведена нефробиопсия, по результатам которой морфологическая картина соответствовала мезангиокапиллярному гломерулонефриту (lupus-нефриту V класса), серологически негативному. В возрасте 14 лет у пациентки впервые выявлена панцитопения. По данным обследования: апластический костный мозг, ПНГ-клон не обнаружен, ДЭБ-тест — отрицательный, генетические аномалии не обнаружены, трепанобиопсия-аплазия кроветворения. Установлен диагноз «Апластическая анемия, сверхтяжелая форма». Проведен курс иммуносупрессивной терапии АТГАМ в комбинации с ингибиторами кальциневрина, стимуляцией нейтропоза препаратами G-CSF. Гематологический ответ не достигнут, с учетом тяжелой сопутствующей патологии единственным методом лечения являлась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Кондиционирование перед ТГСК включало: ТАО 2 грей, тимоглобулин, флударабин, мельфалан, циклофосфамид. В качестве источника ГСК были использованы мобилизованные периферические стволовые клетки от полностью совместимого (10/10) неродственного донора. Восстановление гемопоэза на +19 сутки от алло-ТГСК. В посттрансплантационном периоде: тяжелые инфекционно-токсические и иммунные осложнения: орофарингеальный мукозит, двусторонняя полисегментарная пневмония, респираторный дистресс-синдром, ТМА, аденовиремия, ЦМВ-виремия, HHV-6 виремия, о.РТПХ интестинальная форма.

Общий химеризм оставался полностью донорским.

Ухудшение состояния отмечено на +177 сутки: появление герпетической сыпи на губах, с реактивацией интестинальной формы РТПХ. Затем присоединилась дилатационная кардиомиопатия, надпочечниковая недостаточность, гипофункция трансплантата с трансфузионной зависимостью. В исходе панцитопении сепсис, приведший к смерти пациентки.

ОБСУЖДЕНИЕ. Данный клинический случай — пример агрессивного течения СКВ, приведшей к развитию осложнений: хронический гломерулонефрит, приобретенная апластическая анемия. ТКМ — метод лечения, способный дать пациентам годы жизни и уменьшение агрессивности проявлений СКВ. Прогноз такого заболевания благоприятен только при тщательной курации пациента, правильно подобранной иммуносупрессивной, противомикробной, сопроводительной терапии и реабилитации.

ЦИТИРОВАТЬ:

Тимофеева А.А., Сидорова Н.В., Антошин М.М. Клинический случай морфологического люпус-нефрита, сочетающийся с поражением костного мозга (апластическая анемия) // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 93. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12914>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Timofeeva AA, Sidorova NV, Antoshin MM. A clinical case of morphological lupus nephritis combined with bone marrow lesion (aplastic anemia). *Endocrine surgery*. 2023;17(4):93. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12914>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ПО RS662 ГЕНА ПАРАОКСОНАЗЫ-1 НА УРОВЕНЬ АДИПОКИНОВ И МИОКИНОВ В КРОВИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ



© Г.Ц. Туманян^{1*}, А.В. Шестопалов^{2,3}, В.В. Давыдов^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. К настоящему времени установлено более 100 генов, которые связаны с ожирением. Очевидная роль среди них принадлежит генетическому полиморфизму ферментов, участвующих в метаболизме липидов, к числу которых относится параоксоназа-1 (PON-1) имеющая тканеспецифическую локализацию в организме. Экспрессия различных вариантов гена *PON-1* (полиморфизм rs662) сопровождается изменением активности параоксоназы в крови. Фермент проявляет лактоназную, пероксидазную и арилэстеразную активность. Он принимает участие в распаде перекисей липидов, в том числе содержащихся в составе ЛПВП. Параоксоназа катализирует гидролиз триацилглицеролов (ТАГ) в составе ЛПНП. С подобными свойствами связаны его антиоксидантный эффект, а также противовоспалительное и антисклеротическое действие. Однако до настоящего времени все еще остается не ясным характер взаимоотношения полиморфизма *PON-1* с показателями липидного обмена и эндокринной функции мезенхимальных тканей в детском и подростковом возрасте. В этой связи целью данного исследования явилось изучение взаимосвязи полиморфизма *PON-1* (rs662) с характером сдвигов в содержании адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У 100 здоровых детей и подростков разного пола и 100 их сверстников с ожирением было проведено генетическое исследование по оценке однонуклеотидного полиморфизма гена *PON-1* (rs662). В сыворотке крови проводилось определение показателей липидного обмена, активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), а также лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миостатина, FGF21, остеокина и онкостатина методом мультиплексного ИФА, а также аспросина — иммуноферментным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У гомозигот по аллели Arg192 ограничивается развитие осложнений ожирения у мальчиков и предупреждается их возникновение у девочек. При других вариантах генотипа *PON-1* (генотипы Gln192/Gln и Gln192/Arg) в организме девочек формируются защитные механизмы, направленные на предупреждение осложнений при ожирении и их выраженности. У мальчиков с генотипом Gln192/Gln при ожирении выявляются более выраженные сдвиги со стороны показателей липидного обмена, проявления атеросклероза и увеличение массы жировой ткани, а у детей и подростков с гетерозиготным генотипом Gln192/Arg, усиливаются процессы атерогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты проведенных исследований позволяют прийти к заключению о том, что у детей и подростков с генотипом Arg192/Arg ограничивается развитие осложнений ожирения у мальчиков и предупреждается их возникновение у девочек. Оценивая возможные причины данного феномена, следует заметить, что появление в генотипе двух аллелей, кодирующих полипептидную цепь фермента с аргинином в 192 положении, способствует повышению активности параоксоназы. Принимая во внимание современные представления о роли этого фермента в липидном обмене, метаболизме липопротеинов крови и регуляции скорости свободнорадикальных процессов в них, становится понятной причина обнаруженного феномена. Вместе с тем, следует особо отметить, что данный генотип встречается значительно реже других. При других вариантах генотипа по полиморфизму rs662 *PON-1* (генотипы Gln192/Gln и Gln192/Arg) в организме девочек формируются защитные механизмы, направленные на предупреждение осложнений при ожирении, а также их выраженности. У мальчиков с генотипом Gln192/Gln при ожирении выявляются более выраженные сдвиги со стороны показателей липидного обмена, формируются предпосылки для снижения активности PON-1, имеют место проявления атеросклероза и увеличение массы жировой ткани, оцениваемой по величине SDS-ИМТ. Характерной особенностью мальчиков с ожирением, имеющих гетерозиготный генотип Gln192/Arg, является усиление процессов атерогенеза в организме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; дети и подростки; однонуклеотидный полиморфизм; параоксоназа; адипокины; миокины.

ЦИТИРОВАТЬ:

Туманян Г.Ц., Шестопалов А.В., Давыдов В.В. Влияние генетического полиморфизма по rs662 гена параоксоназы-1 на уровень адипокинов и миокинов в крови у детей с ожирением // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 94. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12915>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Tumanyan GTs, Shestopalov AV, Davydov VV. The effect of rs662 genetic polymorphism of the paraoxonase-1 gene on the level of adipokines and myokines in the blood of obese children. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):94. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12915>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Эндокринная хирургия. 2023;17(4):94

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12915>

Endocrine surgery. 2023;17(4):94



БИЛАТЕРАЛЬНАЯ ФЕОХРОМОЦИТОМА У ДЕТЕЙ



© Д.Т. Уталиева^{1*}, Д.Г. Ахаладзе¹, М.А. Курникова¹, И.С. Клецкая², Н.А. Андреева¹, С.Р. Талыпов¹, Н.Г. Ускова¹, И.В. Твердов¹, А.А. Кривоносов¹, Л.А. Ясько¹, Н.А. Рыбалко¹, В.В. Щукин¹, Ю.Н. Ликарь¹, Т.В. Шаманская¹, Н.С. Грачев¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детский гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва

²Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Параганглиомы и феохромоцитомы (ПГ/ФХ) являются редкими нейроэндокринными опухолями, развивающимися из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, ганглиев симпатической или парасимпатической нервной системы (Redlich A, 2021). Показано, что в основе развития 70–80% случаев ПГ/ФХ лежат синдромы наследственной предрасположенности к опухолям, ассоциированные с мутациями генов *SDHx*, *VHL*, *RET*, *NF1* (Crona J, 2017). Билатеральное поражение надпочечников встречается в 24–38% случаев ФХ у детей, предрасполагающими факторами являются синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа и синдром фон Хиппеля-Линдау (Kittah NE, 2020). При билатеральной ФХ на фоне синдрома фон Хиппеля-Линдау отдается предпочтение в выполнении органосохраняющих операций ввиду низкого злокачественного потенциала новообразований.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с билатеральной феохромоцитомой, получавших лечение на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. За период 2012–2023 гг. 20 пациентов с ПГ/ФХ получали лечение (n=17) или консультативную помощь (n=3) в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, среди которых билатеральное поражение надпочечников отмечено у 4 (20%) пациентов. Диагноз во всех случаях был верифицирован гистологически. Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование для поиска герминальных патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ФХ, ПГ в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Использовался метод секвенирования нового поколения (NGS-панель «Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям»), по показаниям — другие методики. Под синхронными понимали опухоли, развившиеся в течение 6-месячного интервала.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана возраста 4 пациентов с билатеральным поражением надпочечников составила 9,5 года (разброс 4,5–14,6). Все пациенты были лицами мужского пола. В нашем наблюдении отмечалось синхронное развитие билатеральной ФХ и ПГ у 1 пациента. В 100% случаев (4/4) в дебюте заболевания отмечена артериальная гипертензия, в связи с чем пациентам проводилась предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами с целью достижения контроля артериального давления в течение 10–14 дней. Медиана дозы доксазозина составила 2 мг (разброс 2–4 мг) в сутки, один пациент получал многокомпонентную гипотензивную терапию, включая блокаторы кальциевых каналов, и бета1-адреноблокаторы. У последнего пациента диагностирована вторичная кардиомиопатия (дилатационный фенотип) со снижением сократительной способности миокарда, эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. По результатам биохимического анализа суточной мочи у всех пациентов отмечалось повышение норметанефринов более 4 норм. В ходе молекулярно-генетического анализа методом Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) у всех пациентов (4/4) выявлен патогенный герминальный вариант в гене *VHL* в 3 экзоне. У 2/4 (50%) пациентов отмечены доказанные случаи развития ПГ/ФХ в семье. Хирургическое лечение в объеме R0/R1 резекции проведено во всех случаях. Двум пациентам проведена операция по месту жительства. В одном случае выполнена двусторонняя адреналэктомия, в последующем у ребенка отмечено развитие локального рецидива, потребовавшего хирургического лечения в условиях НМИЦ ДГОИ. В другом у пациента с синхронными ФХ и ПГ проведена односторонняя адреналэктомия, в дальнейшем в условиях НМИЦ ДГОИ проводилось лапароскопическое удаление параганглиомы забрюшинного пространства и резекция контрлатерального надпочечника. Два пациента иницииально оперированы в НМИЦ ДГОИ в объеме двухсторонней органосохраняющей операции (n=1) и адреналэктомии в сочетании резекцией надпочечника на противоположной стороне (n=1). Таким образом, органосохраняющая операция на одном/двух надпочечниках была проведена в 3/4 случаев. Заместительную терапию гидрокортизоном получает 1/4 пациент, подвергшийся билатеральной адреналэктомии. Морфологическая система оценки злокачественности по шкале GAPP использовалась у всех пациентов, оценивалась опухоль с наибольшим количеством баллов: в 3/4 случаях имели место умеренно-дифференцированные опухоли (3–6 баллов), в 1/4 — высокодифференцированные опухоли (0–2 балла). У 1/4 (25%) пациента отмечено развитие локального рецидива через 18,4 мес от момента постановки диагноза. Общая выживаемость в данной когорте составила 100% с медианой длительности наблюдения 8,1 мес (разброс 0,8–50,2).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВЫВОДЫ. Билатеральные ФХ — очень редкие новообразования детского возраста, требующие обязательного медико-генетического консультирования для выявления синдромов предрасположенности к опухоли. Целесообразно мультидисциплинарное обсуждение тактики хирургического лечения с предпочтительным проведением органосохраняющих операций на надпочечнике с одной или двух сторон в центрах, специализирующихся на детской онкохирургии. Все пациенты с патогенными герминальными вариантами в генах, ассоциированных с ПГ/ФХ, требуют пожизненного динамического наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; феохромоцитома; синдром фон Хиппеля-Линдау; паранганглиома.

ЦИТИРОВАТЬ:

Уталиева Д.Т., Ахаладзе Д.Г., Курникова М.А., Клецкая И.С., Андреева Н.А., Талыпов С.Р., Ускова Н.Г., Твердов И.В., Кривоносов А.А., Ясько Л.А., Рыбалко Н.А., Щукин В.В., Ликарь Ю.Н., Шаманская Т.В., Грачев Н.С., Качанов Д.Ю. Билатеральная феохромоцитома у детей // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 95-96. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12916>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Utalieva DT, Akhaladze DG, Kournikova MA, Kletskaya IS, Andreeva NA, Talypov SR, Uskova NG, Tverdov IV, Krivonosov AA, Yasko LA, Rybalko NA, Shchukin VV, Likar YuN, Shamanskaya TV, Grachev NS, Kachanov DY. Bilateral pheochromocytoma in children. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):95-96. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12916>

ВТОРИЧНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У ВЫЖИВШИХ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ. ОПЫТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА



© Д.Т. Уталиева*, Д.Ю. Качанов, Р.А. Моисеенко, Н.С. Грачев, И.Н. Ворожцов, Н.В. Бабаскина, Н.Н. Меркулов, Т.В. Шаманская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детский гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Интенсификация терапии у пациентов с нейробластомой (НБ) группы промежуточного/высокого риска привела к улучшению выживаемости, но в тоже время в группе выживших отмечается высокая частота встречаемости отдаленных побочных эффектов терапии. Самыми серьезными побочными эффектами являются вторичные злокачественные опухоли (ВЗО) с частой встречаемостью 1,2% (Mark A. Applebaum, 2015).

ЦЕЛЬ. Оценить частоту и факторы развития ВЗО у выживших пациентов с НБ, получивших терапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 199 выживших пациентов с НБ группы высокого/промежуточного риска, которые получили специфическое лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с января 2012 по декабрь 2019 гг. с медианой наблюдения 56 месяцев (разброс 16,4–124,3).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В ходе проспективного исследования выявлено 4 случая (2%) ВЗО (одна из которых опухоль с неопределенным биологическим поведением): периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль (ПЕКкома) поясничной мышцы справа (n=1), папиллярная карцинома щитовидной железы (n=2), вторичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (n=1). Медиана возраста на момент постановки вторичных ЗНО — 105 месяцев (разброс 60–128). Медиана времени от момента завершения специфической терапии до ВЗО составила 9 месяцев (разброс 1–26 месяцев).

Вторичный ОМЛ установлен у мальчика через 1 месяц после завершения терапии по поводу НБ для группы промежуточного риска и терапии рецидива, включавшую 6 курсов по схеме TOTEM (топотекан/темозоломид), высокодозную химиотерапию (треосульфат/мелфалан) и ауто-ТГСК, лучевую терапию на область рецидива опухоли, локализованной в забрюшинном пространстве (СОД 21Гр), метронормную терапию по схеме CCV/CCVE (винбластин/целексид/циклофосфамид/этопозид). Пациенту проводилась специфическая терапия по поводу вторичного ОМЛ. В настоящее время пациент жив в ремиссии, длительность наблюдения 54 месяца.

ПЕКкома развилась у пациента с первично-множественной НБ группы высокого риска через 26 месяцев от завершения терапии. Было выполнено радикальное хирургическое удаление. В настоящее время пациент жив с ПО, длительность наблюдения 10 месяцев.

Выявлено два папиллярных рака щитовидной железы (pT1bN0M0 и pT2N1bM0) у пациентов с рецидивами НБ группы высокого риска, диагностированные через 9 месяцев (у обоих) от завершения терапии. Однако только один пациент получил 131-I-МИБГ терапию в первой линии, после которой через 12 месяцев был установлен первичный гипотиреоз. Обоим больным выполнено радикальное хирургическое вмешательство, в первом случае — тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов и биопсией шейных лимфатических узлов VI-VII уровней, во втором — тиреоидэктомия, центральная (VI-VII) шейная лимфодиссекция, биопсия лимфатических узлов шеи с последующей двусторонней лимфодиссекцией. В настоящее время пациенты живы с длительностью наблюдения 2 и 10 месяцев соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Вторичные злокачественные опухоли являются редким, но грозным осложнением терапии пациентов с НБ. Важное значение имеет тщательное динамическое наблюдение за больными с НБ, завершившими лечение с формированием алгоритма обследования на основе объема проведенной терапии. Также показано проведение генетических исследований, направленных на выявление герминальных мутаций, предрасполагающих к развитию вторичных ЗНО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; нейробластома; вторичные опухоли.

ЦИТИРОВАТЬ:

Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю., Моисеенко Р.А., Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Бабаскина Н.В., Меркулов Н.Н., Шаманская Т.В. Вторичные злокачественные опухоли у выживших пациентов с нейробластомой. Опыт ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 97. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12917>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Utalieva DT, Kachanov DY, Moiseenko RA, Grachev NS, Vorozhtsov IN, Babaskina NV, Merkulov NN, Shamanskaya TV. Secondary malignant tumors in surviving patients with neuroblastoma. The experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):97. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12917>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПАРААНГЛИОМЫ И ФЕОХРОМОЦИТОМЫ У ДЕТЕЙ: ОПЫТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА



© Д.Т. Уталиева*, Л.А. Ясько, И.С. Клецкая, Н.С. Грачев, Д.Г. Ахаладзе, Ю.Н. Ликарь, Ю.М. Мареева, Т.В. Шаманская, М.А. Курникова, Д.Ю. Качанов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детский гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Параанглиомы и феохромоцитомы (ПГ/ФХ) являются редкими нейроэндокринными опухолями, развивающимися из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, ганглиев симпатической или парасимпатической нервной системы. Особенностью патофизиологии ПГ/ФХ является гиперпродукция катехоламинов, которая лежит в основе клинической картины и диагностики заболевания методом определения фракционированных метанефринов/норметанефринов в моче или в плазме крови. Показано, что в основе развития 70–80% случаев ПГ/ФХ лежат синдромы наследственной предрасположенности к опухолям, ассоциированные с мутациями генов *SDHx*, *VHL*, *RET*, *NF1*. Хирургическое лечение является золотым стандартом терапии ПГ/ФХ.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с ПГ/ФХ, получавших лечение или консультативную помощь на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 14 пациентов с ПГ/ФХ, получавших лечение (n= 11) или консультативную помощь (n=3) в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период 2012–2021 гг. Диагноз во всех случаях был верифицирован гистологически. Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (NGS-панель «Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям») в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Под синхронными понимали опухоли, развившиеся в течение 6-месячного интервала.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана возраста пациентов составила 10,2 года (разброс 4,5–17,2). Из 14 пациентов у 10 (71,4%) диагностирована ПГ, в 4 (28,6%) случаях ФХ. У 7 (50%) пациентов в дебюте заболевания отмечена артериальная гипертензия. ПГ в 50% (5/10) случаев локализовалась в забрюшинном пространстве, в 30% (3/10) случаев отмечалось поражение шеи, в 20% (2/10) — мочевого пузыря.

Патогенный вариант в генах, ассоциированных с развитием ПГ/ФХ, был обнаружен у 12/14 (85,7%) пациентов: *SDHB* — 9/12 (75%), *SDHD* — 2/12 (16,7%), *VHL* — 1/12 (8,3%). В 1 случае выявлен герминальный вариант в гене *KIF1B*, у 1 пациента патогенные герминальные варианты не идентифицированы. У 3/12 (25%) пациентов отмечены доказанные случаи развития ПГ/ФХ в семье, у 2/12 (16,7%) пациентов отмечено носительство патогенных герминальных вариантов у родителей без развития ПГ/ФХ. В 3/5 случаях отмечалась мутация в гене *SDHB*, в 1/5 — в гене *VHL*, в 1/5 случае — в гене *SDHD*. На момент постановки диагноза у 2/14 (14%) пациентов отмечались синхронные опухоли (ПГ, n=1, ФХ, n=1): билатеральное поражение надпочечников ФХ при синдроме фон Хиппеля-Линдау (мутация в гене *VHL*) и синхронные параанглиомы шеи на фоне герминальной мутации в гене *SDHD*. Хирургическое лечение в объеме R0/R1 резекции проведено во всех случаях. Морфологическая система оценки злокачественности по шкале GAPP (Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma) использовалась у 10/14 пациентов: в 8/10 случаях имели место умеренно-дифференцированные опухоли (3–6 баллов), в 2/10 — высокодифференцированные опухоли (0–2 балла). У 5/14 (35,7%) пациентов отмечено развитие неблагоприятных событий: локальный/локально-региональный рецидив (n=3), метастатический рецидив (n=1), комбинированный рецидив (n=1). В 4/5 (80%) случаях новые события отмечались у пациентов с мутацией в гене *SDHB*, включая метастатический и комбинированный рецидив, в 1/5 (20%) случае с мутацией в гене *VHL*, в то время когда пациенты, не имеющие патогенных вариантов в генах, ассоциированных с развитием ПГ/ФХ, неблагоприятные события не развивали.

Медиана времени до события — 18,4 мес (разброс 3,7–29,9). С учетом агрессивного течения заболевания 2/14 пациента получали системную терапию темозоломидом, одному больному дополнительно проведена радиотаргетная терапия ¹³¹I-метайодбензилгуанидином (¹³¹I-МЙБГ) в связи с наличием МЙБГ-позитивных очагов в костях скелета. Двухлетняя общая выживаемость в данной когорте составила 100% с медианой длительности наблюдения 12,9 мес (разброс 0,5–93,4), двухлетняя бессобытийная выживаемость — 58±17% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПГ/ФХ — редкие новообразования детского возраста, требующие обязательного медико-генетического консультирования для выявления синдромов предрасположенности к опухолям. Патогенные герминальные варианты в генах *SDHx* являются наиболее частыми молекулярно-генетическими событиями при ПГ/ФХ у детей и подростков. Радикальная операция является терапией выбора. Требуется длительное наблюдение за пациентами с учетом риска развития неблагоприятных событий, включая формирование метастатических опухолей.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ЦИТИРОВАТЬ:

Уталиева Д.Т., Ясько Л.А., Клецкая И.С., Грачев Н.С., Ахаладзе Д.Г., Ликарь Ю.Н., Мареева Ю.М., Шаманская Т.В., Курникова М.А., Качанов Д.Ю. Параганглиомы и феохромоцитомы у детей: опыт ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 98-99. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12918>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Utalieva DT, Yasko LA, Kletskaya IS, Grachev NS, Akhaladze DG, Likar YN, Mareeva YM, Shamanskaya TV, Kournikova MA, Kachanov DY. Paragangliomas and pheochromocytomas in children: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):98-99. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12918>

РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ХИМЕРНЫХ ГЕНОВ (*RET-CCDC6*, *RET-NCOA4*, *ETV6-NTRK3*) ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМАХ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Е.С. Филипович, Е.А. Городкова, М.В. Уткина*

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Рак щитовидной железы (ЩЖ) занимает пятое место в мире по распространенности (Jemal, et al, 2010 г.). Рост заболеваемости почти полностью обусловлен наиболее распространенным гистологическим типом — папиллярным раком ЩЖ (EER Cancer Statistics Review, 2017 г.). Химерные гены слияния играют важную роль как в этиологии, так и в патогенезе рака и рассматриваются в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров и возможных терапевтических мишеней. Наличие химерных генов — слияний (fusion): *RET-CCDC6*, *RET-NCOA4*, *ETV6-NTRK3* в биологических пробах является специфичным для карцином ЩЖ папиллярного типа (Nakazawa T, et al, 2005 г.), в связи с чем обнаружение данных альтераций является достоверным указанием на наличие папиллярного рака ЩЖ. Своевременная и точная диагностика позволит определить причину на начальном этапе проявления заболевания, дифференцировать доброкачественные и злокачественные узлы, лимфомы ЩЖ и метастазы в нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве биоматериала использовались FFPE-блоки с дифференцированными формами рака ЩЖ. Из FFPE была выделена тотальная РНК, была амплифицирована кДНК с помощью гексамеров. Была проведена кПЦР. Реакционная смесь содержала кДНК, TaqMan-зонды, смесь 1X qPCRmix-HS (Евроген, Россия), прямой и обратный праймеры. TaqMan-зонды подбирались по свечению на участок хромосомной перестройки с участием гена *RET* (*RET/PTC1*: [VIC] CCAGCGTKACCATCGAGGATCCA (BHQ2); *RET/PTC3*: [VIC] AAAGCAGACCTTGAGAACAGTCAGGAGG (BHQ2); *ETV6-NTRK3*: [VIC] GCCCATTTGGGAGAATAGCAGATGTGC (BHQ2)). Были подобраны специфические праймеры на каждую перестройку *RET/PTC1*: прямой — 5'TGCAGGAGGAGAACCG3', обратный — 5'GAACCAAGTCTCCGAGGGA3'; *RET/PTC3*: прямой — 5'CCCCAGGACTGGTTACCC3', обратный — 5'GAACCAAGTCTCCGAGGGA3'; *ETV6-NTRK3*: прямой — 5'CTGTCTCCCCGCCTGAAGA3', обратный — 5'TTCTCGCTTCAGCACGATGT3'. кПЦР проводили в амплификаторе QuantStudio 5 (Thermo Scientific, США) по программе: 95 °C в течение 5 мин, 40 циклов при 95 °C в течение 10 с, 60 °C в течение 10 с, 72 °C в течение 10 с. Для внутреннего контроля прохождения ПЦР использовали прямой и обратный праймеры, TaqMan-пробу для измерения уровня экспрессии гена *GAPDH* (эндогенный контроль).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выделенная РНК из FFPE всех образцов имела индекс DV200 более 50%. Амплификация целевого гена наблюдалась в канале VIC/JOE. Результаты регистрировались как отрицательные, если не было сигмоидальной кривой и >35, и как положительные, если была сигмоидальная кривая с <35. Положительные образцы были повторно проверены секвенированием по Сэнгеру с прямого и обратного праймера, все химерные гены подтвердились. У проб с отрицательным контролем (mQ) не было обнаружено сигмоидальной кривой. Во всех образцах на 30–32 циклах поднимался *GAPDH*. Перестройка *RET/PTC1* была обнаружена в трех образцах. Перестройка *RET/PTC3* была обнаружена в трех образцах. Перестройка *ETV6-NTRK3* была обнаружена в одном образце.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Было подтверждено, что у пяти из шести пациентов с перестройками была диагностирована папиллярная карцинома, и у одного фолликулярная аденома.

Полученные результаты показывают, что разработанная тест-система с достаточно высокой точностью (100%) может выявлять экспрессию химерных генов — слияний (fusion): *RET-CCDC6*, *RET-NCOA4*, *ETV6-NTRK3*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: папиллярный рак щитовидной железы; *RET/PTC3*; *RET/PTC1*; *ETV6-NTRK3*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. EER Cancer Statistics Review, 1975–2014. Bethesda: National Cancer Institute; 2017
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010
3. Nakazawa T, et al. RET gene rearrangements (*RET/PTC1* and *RET/PTC3*) in papillary thyroid carcinomas from an iodine-rich country (Japan) // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 2005. – Т. 104. – №5. – С. 943–951

ЦИТИРОВАТЬ:

Филипович Е.С., Городкова Е.А., Уткина М.В. Разработка тест-системы для обнаружения химерных генов (*RET-CCDC6*, *RET-NCOA4*, *ETV6-NTRK3*) при дифференцированных формах рака щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17 — №4. — С. 100. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12919>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Filipovich ES, Gorodkova EA, Utkina MV. Development of a test system for the detection of chimeric genes (*RET-CCDC6*, *RET-NCOA4*, *ETV6-NTRK3*) in differentiated forms of thyroid cancer. *Endocrine surgery*. 2023; 17(4):100. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12919>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ СЕЛЕНОМ И ЦИНКОМ ПАЦИЕНТОВ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ АДЕНОМОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© А.С. Халимова^{1*}, Л.В. Квиткова²

¹ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, Кемерово

²ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Кемерово

АКТУАЛЬНОСТЬ. В последние годы прогрессивно увеличивается количество новых случаев опухолей щитовидной железы (ЩЖ), среди которых на долю доброкачественных неоплазий приходится более 80%. Фолликулярные аденомы ЩЖ (ФА ЩЖ) в общей структуре узловых образований ЩЖ составляют 10–15%. Этиология и патогенез развития опухолей ЩЖ недостаточно изучены, и остается еще много нерешенных вопросов. В последние годы большое внимание отводят особенностям питания и роли дефицита эссенциальных микроэлементов (МЭ) в развитии неопластических процессов. Имеются убедительные данные о роли МЭ и дисэлементозов в формировании узлового зоба ЩЖ, однако значение нарушений обмена микроэлементов в опухолевой прогрессии ЩЖ не изучено. Это послужило поводом для проведения настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 107 женщин, средний возраст 53 года (42; 60) с диагнозом ФА ЩЖ. Группу контроля составили 46 женщин, средний возраст 53 года (42; 57), не имеющие тяжелой соматической и эндокринной патологии. У пациентов оценивали антропометрические показатели (рост, вес, индекс Кетле), показатели крови: тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (св.Т4) методом иммуноферментного анализа (ИФА), уровни селена и цинка в волосах методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на спектрофотометре В-1100 с диапазоном 315–1050 нм, срезы волос проводили в затылочной области из 2–3 участков длиной не <3 см на уровне 3–5 см выше корней волос, оценка ЩЖ методом УЗИ. Референсные значения ИМТ 18,5–25 кг/м², ТТГ — 0,4–4,0 мкЕд/мл, св.Т4 — 9–22 пмоль/л, в волосах селен — 0,15–1,8 мкг/г, цинк — 180–230 мкг/г, объем ЩЖ 9–18 см³. Полученные данные проанализированы в Statistica 6.1. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, $p = 0,06$. Клинически и лабораторно у всех обследованных подтвержден эутиреоз. Не было отличий в сравниваемых группах и по ИМТ. Так, у большинства пациентов обеих групп зарегистрирована избыточная масса тела или ожирение: в группе ФА ЩЖ избыток массы тела имели 30,8%, ожирение — 38,4% пациентов, в группе контроля — 30,4% ($p = 0,97$) и 41,3% ($p = 0,38$) соответственно. Средний показатель ИМТ в сравниваемых группах статистически не отличался: в группе с ФА ЩЖ — 28 кг/м² (23,6; 42), в группе контроля — 28,45 кг/м² (24,7; 32,9), $p = 0,22$.

Однако при оценке обеспеченности МЭ — селеном и цинком, выявлены значимые различия. Установлено, что более 2/3 пациентов в группе ФА ЩЖ — 70,1% имели низкий уровень селена, тогда как в группе контроля селен был снижен только у 4,6% пациентов ($p = 0,001$). При этом средний уровень селена в волосах в группе ФА ЩЖ был ниже референсных значений — 0,13 (0,09; 0,15) мкг/г, и значимо более низким по сравнению с группой контроля — 0,17 (0,15; 0,28) мкг/г ($p = 0,000$). Также более половины пациентов с ФА ЩЖ — 66,4% имели низкий уровень цинка, тогда как в группе контроля показатель был снижен только у 17,4% пациентов ($p = 0,000$). Средний уровень цинка в волосах у женщин с ФА ЩЖ был ниже референсных значений — 175 (169; 180) мкг/г, в контрольной группе соответствовал референсным значениям — 184,5 (181; 189) мкг/г ($p = 0,000$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Большая часть пациентов с ФА ЩЖ имели недостаточную обеспеченность эссенциальными МЭ — селеном и цинком. Более 2/3 пациентов в группе ФА ЩЖ имели дефицит селена (70,1%), а более половины пациентов — дефицит цинка (66,4%). Данные показатели в группе контроля были статистически выше ($p = 0,000$), а средние значения не отличались от референсных. Дефицит селена установлен только у 4,6% ($p = 0,001$), а цинка — у 17,4% ($p = 0,000$) пациентов группы контроля. Проведенное исследование свидетельствует, что низкая обеспеченность селеном и цинком является одним из вероятных факторов формирования ФА ЩЖ, требует контроля и коррекции при обнаружении дефицита.

ЦИТИРОВАТЬ:

Халимова А.С., Квиткова Л.В. Обеспеченность селеном и цинком пациентов с фолликулярной аденомой щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 101. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12920>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Halimova AS, Kvitkova LV. Provision of selenium and zinc in patients with follicular adenoma of the thyroid gland. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):101. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12920>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ГИПОФИЗАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТКИ С МЕНИНГИОМОЙ



© А.Ф. Ханова*, И.А. Туркина

ЧУЗ «Поликлиника Овум», Кемерово

АКТУАЛЬНОСТЬ. Развитие гипопитуитаризма у пациентов с менингиомой встречается очень редко.**МЕТОДЫ.** В декабре 2022 г. к эндокринологу обратилась пациентка с результатами МРТ головного мозга без контраста, 0,5 Тесла. Предъявляла жалобы: снижение веса на 4 кг, уменьшение в размерах левого глаза, периодическое снижение зрения на этом глазу, дискомфорт в области левого сосцевидного отростка. В 2013 г. у пациентки удалены яичники в связи с острым перитонитом, с этого времени принимает Три-Регол, менструальный цикл регулярный. По МРТ в проекции гипофиза — объемное образование с супра-инфра-латероселлярным ростом с распространением влево, прорастающее в основную пазуху, деформирующее хиазму, охватывающее сифоны внутренних сонных артерий, деформирующее медиальные отделы левой височной кости, скат мозга размерами 3,2–3,9–3,4 см. Гормональное исследование проведено методом ИХЛА с использованием реактивов Mindray (Китай). Результаты на 08.01.23: ФСГ — 0,26, ЛГ — 0,08, ТТГ — 0,7 (референс 0,35–4,94), Т4св. — 9,52 (9,0–19,5), пролактин — 2262 (108–557), мономерный пролактин — 1928 (85% от общего), кортизол — 7,3 мкг/мл (3,7–19,4), ИПФР — 182,3 нг/мл (86,5–222,0) оценивался методом ИФА, refnbdс DRG Instruments GmbH (США), глюкоза — 5,3, калий — 4,22, натрий — 143,9 ммоль/л, осмолярность — 301 мосмоль/л. Периметрия, острота зрения, глазное дно без патологии.

Невролог выявил нейропатию отводящего нерва слева. Диагноз: макроаденома гипофиза с инфра-супра-латероселлярным ростом, вторичный гипотиреоз, гиперпролактинемия, пролактинома? Назначения: терапия левотироксином 75 мкг, каберголином 0,25 мг 2 раза в неделю. После осмотра главного нейрохирурга области рекомендовано хирургическое лечение в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Через 2 месяца на фоне лечения Т4св. — 13,71 — эутиреоз, пролактин — 12,6 мМЕ/л — снижен. При повторном МРТ (впервые с контрастом, 1,5 Тесла). Заключение: менингиома средней черепной ямки, размер: 4,2–4,4–4,0 см, маловероятно: макроаденома гипофиза. В лечении отменен каберголин. В динамике: Т4св. — 13,7 пмоль/л (6,4–18,2), ИПФР-1=113,9 нг/мл, ПРЛ — 206,82 мМЕ/л (108–557), кортизол — 232,8 нмоль/л (176,6–629,0). В июле 2023 г. выполнена компьютерно-томографическая перфузия головного мозга (НМИЦ им. Н.Н. Бурденко). Заключение: менингиома. Диагноз после обследования в НМИЦ им. Н.Н. Бурденко: менингиома основания черепа (поражены ХСО, скат, левый кавернозный синус, клиновидная кость). Осложнения: вторичный гипотиреоз, компенсация, гипогонадизм, компенсация Три-Реголом, гипопсия височной половины слева, недостаточность 3-го нерва слева. Рекомендована частичная резекция опухоли с последующей плановой лучевой терапией.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Данный клинический случай интересен развитием частичной гипофизарной недостаточности у пациентки с малосимптомным течением менингиомы больших размеров.**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При обнаружении крупных опухолей средней черепной ямки требуется исключение гипофизарной недостаточности.**ЦИТИРОВАТЬ:**Ханова А.Ф., Туркина И.А. Гипофизарная недостаточность у пациентки с менингиомой // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 102. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12921>**TO CITE THIS ABSTRACT:**Khanova AF, Turkina IA. Pituitary insufficiency in a patient with meningioma. *Endocrine surgery*. 2023; 17(4):102. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12921>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ



© А.Ф. Ханова*, И.А. Туркина

ЧУЗ «Поликлиника Овум», Кемерово

АКТУАЛЬНОСТЬ. Медуллярный рак — редкое заболевание в практике эндокринолога.**МАТЕРИАЛЫ.** В апреле 2023 г. к эндокринологу обратился мужчина 43 лет с жалобами на опухоль на шее в течение года. Правая доля щитовидной железы представляла собой образование диаметром до 4,5 см, очень плотное, неоднородное, не смещаемое.

Лабораторное обследование проведено методом ИФА с использованием реактивов Biomerica inc. (США). Кальцитонин — 1059 пг/мл, ТТГ — 1,74. При повторном исследовании с разведением кальцитонин — 10 195 пг/мл. Выставлен диагноз: «Медуллярный рак», и пациент направлен к онкологу. Перед операцией в Томском НМИЦ онкологии кальцитонин — 5 674 пг/мл. По УЗИ щитовидной железы: опухоль занимает всю правую долю: 3,9–3,2–5,0 см, гипоехогенная, с четким неровным контуром, высокой васкуляризацией. По МСКТ: в правой доле щитовидной железы опухоль 3,7–3,6–4,9 см без признаков распространения за пределы органа, верхне-яремные лимфоузлы — 8–12 мм, подчелюстные — 16–12 мм, подбородочные — до 8 мм справа. Слева — верхне-яремные лимфоузлы 13–8,8 мм, подчелюстные — до 7 мм. МРТ головного мозга с контрастом, МСКТ органов грудной клетки метастазов не выявило. Сцинтиграфия костей с 99 мТс пирфотех — метастазов опухоли не обнаружила. 30.05.2023 г. — тиреоидэктомия. Удалена опухоль 3,5–4,5 см с плотной фиброзной капсулой, прорастания в окружающую ткань и капсулу щитовидной железы не было. По результату иммуногистохимического анализа опухоль вырабатывала кальцитонин, продукции тиреоглобулина не было. Диагноз после операции: «Медуллярный рак T3N0M0». В настоящее время наблюдается у эндокринолога, получает заместительную терапию левотироксином.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 3 месяца уровень кальцитонина методом ИФА — 11 пг/мл. Проведено исследование мутации гена *RET*. Мутации не выявлено.**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Тиреоидэктомия проведена через месяц после первичной диагностики медуллярного рака. Случай интересен отсутствием регионарных и отдаленных метастазов при больших размерах первичной опухоли, что, вероятно, связано с наличием плотной фиброзной капсулы у опухоли. Кроме того, уже через 3 месяца после тиреоидэктомии уровень кальцитонина нормализовался, что позволяет надеяться на благоприятный прогноз.**ЦИТИРОВАТЬ:**

Ханова А.Ф., Туркина И.А. Медуллярный рак больших размеров // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17 — №4. — С. 103. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12922>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Khanova AF, Turkina IA. Large-sized medullary cancer. *Endocrine surgery*. 2023; 17(4):103. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12922>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ ПАРААНГЛИОМАХ (ХЕМОДЕКТОМАХ) ШЕИ



© И.А. Чекмарева^{1,2*}, Д.В. Калинин¹, А.А. Костин², Д.А. Атякшин²

¹ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва

²Научно-образовательный ресурсный центр инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа, РУДН, Москва

РЕЗУЛЬТАТЫ. Несмотря на возможность злокачественного роста параанглиом шеи (ПГ) с достаточным метастатическим потенциалом (ПГ), механизмы их патогенеза остаются до сих пор недостаточно изученными. В частности, практически незатронутыми остаются вопросы биологии тучных клеток, ассоциированных с ПГ (ТК), несмотря на их ключевую роль в формировании опухолевого микроокружения. В настоящей работе с помощью трансмиссионной электронной микроскопии проведен анализ ТК в ПГ, в том числе наноструктурных эквивалентов эффекторного воздействия на опухолевые, иммунные и стромальные клетки опухолевого микроокружения ПГ. По результатам гистохимического анализа и иммуногистохимического окрашивания выявлено, что ПГ практически у всех пациентов обладают многочисленной опухоль-ассоциированной популяцией ТК. При этом ТК характеризуются высокой экспрессией специфических протеаз, вариабельным ультраструктурным фенотипом гранул и электронно-микроскопическими характеристиками таргетной секреторной деятельности. Впервые выявлены наноструктурные особенности механизмов воздействия ТК на опухолевые клетки параанглиом, иммунокомпетентные клетки, фибробласты, а также на ремоделирование волокнистого и аморфного компонентов внеклеточного матрикса. Обнаруженные ультраструктурные особенности воздействия секрета ТК на микроокружение параанглиом подтверждают их важное патогенетическое значение в прогрессии опухоли и могут быть использованы как для идентификации про- и антитуморогенных эффектов и новых диагностических критериев, так и разработке протоколов персонализированной терапии.

ЦИТИРОВАТЬ:

Чекмарева И.А., Калинин Д.В., Костин А.А., Атякшин Д.А. Ультраструктурные особенности опухоль-ассоциированных тучных клеток в парасимпатических параанглиомах (хемодектомах) шеи // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 104. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12923>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Chekmareva IA, Kalinin DV, Kostin AA, Atyakshin DA. Ultrastructural features of tumor-associated mast cells in parasympathetic paragangliomas (chemodectomas) of the neck. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):104. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12923>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БОТКИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ



© А.В. Шабунин^{1*}, В.В. Бедин¹, М.М. Тавобилов¹, И.Л. Андрейцев¹, А.А. Карпов¹, А.В. Ланцынова¹, К.А. Абрамов², Г.В. Галкин², М.Н. Аладин², Ф.Ф. Алиева²

¹ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

²РМАНПО, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Улучшение качества диагностики опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны обуславливает рост количества вмешательств на поджелудочной железе, а появление в арсенале хирургов современных органосберегающих методик — расширение показаний к их применению. Именно эти факторы на сегодняшний день определяют изменение парадигмы хирургического лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) поджелудочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. За период с ноября 2013 по июнь 2023 гг. на лечении в Клинике находилось 127 пациентов с НЭО поджелудочной железы. Возраст больных составил $58,2 \pm 10,6$ лет (от 19 до 79 лет), соотношение мужчин и женщин 1:3. Применялся дифференцированный алгоритм, основанный на прецизионном дооперационном обследовании, включая весь арсенал лучевых методов диагностики. При краевом расположении солидной опухоли такой пациент рассматривался в качестве претендента на выполнение органосберегающего вмешательства — энуклеации. При локализации опухоли в толще паренхимы железы либо при интимном прилегании к главному панкреатическому протоку операцией выбора служили резекционные методики: панкреатодуоденальная резекция (как правило, в пилюсохраняющем варианте), центральная или дистальная (в модификации Kimura) резекция. При множественном поражении поджелудочной железы выполнялась тотальная дуоденпанкреатэктомия в модификации Боткинской больницы с сохранением привратника, селезенки и селезеночных сосудов. При наличии же отдаленных метастазов применялись все варианты локорегионарного воздействия, включая трансартериальную химиоэмболизацию, абляционные методики, их сочетание, а также различные варианты лекарственного лечения. Хирургические вмешательства выполнялись традиционным, лапароскопическим, а также роботическим способом (с 2013 года применяется роботическая система daVinci Si, а с 2022 года — daVinci Xi).

За период с ноября 2013 по июнь 2023 года на лечении находилось 127 пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Возраст больных составил $58,2 \pm 10,6$ лет (от 19 до 79 лет). Выполнено ПДР — 4 (1 роботическая), центральных резекций — 6 (2 роботических), дистальных резекций — 71 (49 лапароскопических, 15 роботических, 5 лапаротомных), тотальных дуоденпанкреатэктомий — 4, энуклеаций — 12 (9 роботических, 2 лапароскопических), ТАХЭ — 21 (из них 4 — головки поджелудочной железы), абляций (РЧ и СВЧ) — 8.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота применения минимально инвазивных хирургических методик составила 86,5%, при этом при применении резекционных способов лечения центральных и левых отделов поджелудочной железы количество спленосохраняющих операций составило 77/81 (95,1%). Послеоперационный койко-день составил 9,1 (1–62). Количество общехирургических осложнений по классификации Clavien-Dindo составило 29 (23%), при этом отмечено одно осложнение категории V (0,79%). В структуре специфических осложнений по ISGPS после резекционных вмешательств отмечены панкреатические свищи классов «В» (17 случаев — 17,5%) и «С» (2 случая — 2,1%) и одно геморрагическое осложнение класса «С» у пациента после лапаротомного вмешательства в объеме центральной резекции поджелудочной железы.

ВЫВОДЫ. Персонифицированный подход к лечению пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, а также применение современных лапароскопических и роботических технологий позволяют расширить возможности органосберегающей хирургии и добиться улучшения как непосредственных хирургических, так и отдаленных онкологических результатов.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Андрейцев И.Л., Карпов А.А., Ланцынова А.В., Абрамов К.А., Галкин Г.В., Аладин М.Н., Алиева Ф.Ф. Протокол лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы Боткинской больницы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 105. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12924>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Shabunin AV, Bedin VV, Tavobilov MM, Andreytsev IL, Karpov AA, Lantsynova AV, Abramov KA, Galkin GV, Aladin MN, Alieva FF. Protocol of treatment of patients with neuroendocrine pancreatic tumors of Botkin Hospital. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):105. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12924>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ФРАКЦИЙ ВЫБРОСА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ИБС С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ОЖИРЕНИЯ



© Е.А. Шамкенов*, А.А. Самахова, Г.К. Муканова

КГП на ПХВ «Павлодарский областной кардиологический центр», Павлодар

АКТУАЛЬНОСТЬ. Сердечная недостаточность (СН) с промежуточной фракцией выброса (ФВ) впервые прозвучала в 2013 году. Позже, в 2016 г. Европейское общество кардиологов официально определило СН с промежуточной ФВ как ФВ от 40 до 49%. С тех пор прошло не так много времени, поэтому к настоящему времени информации по данному синдрому недостаточно.

ЦЕЛЬ. Изучение особенности взаимосвязи фракций выброса у пациентов с СН при ИБС с различной степенью ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 289 пациентов, прошедших лечение в 2022 году в Павлодарском областном кардиологическом центре, из них 203 мужчин, 92 женщины в возрасте от 35 до 83 лет. Пациенты были разделены на группы по гендерному признаку и степени ожирения, а также ранжированы по подгруппам в соответствии с градацией ФВ (сохраненная, промежуточная, низкая). Сердечную деятельность изучали ультразвуковым методом с использованием аппарата «Vivid 9» (General Electric, USA). Анализу подвергли отдельные показатели общеклинического и специальных методов обследования (ЭхоКГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В таблицах №1 и 2 приведены общие данные, демонстрирующие статистику выявленных отклонений показателей ФВ во взаимосвязи со степенью ожирения обследованных пациентов.

Из данных, приведенных в таблицах, видны следующие особенности, во-первых, мужчин было госпитализировано в два раза больше (198 пациентов), чем женщин (91) — это можно расценивать как показатель заболеваемости с гендерных позиций, т.е. у мужчин сердечно-сосудистая патология, требующая оказания специализированной кардиологической помощи, встречается в два раза чаще, чем у женщин. Во-вторых, обращает на себя внимание отсутствие у женщин СН с низкой фракцией выброса, т.е. СН, можно предполагать, протекает клинически более благоприятно в противоположность мужчинам, так как у них из общего числа 8% пациентов страдают более выраженной формой сердечной недостаточности. Об этом свидетельствует и тот факт, что у женщин больший процент случаев как с сохраненной, так и с промежуточной ФВ. Кроме этого, получены данные, свидетельствующие о том, что хронической сердечной недостаточностью женщины страдают в меньшей степени (сохраненная ФВ в 73 против 68% у мужчин). Учитывая тот факт, что в исследовании женщин было в два раза меньше по количеству, то можно априори прийти к умозаключению о том, что если экстраполировать полученные данные к единообразию по количеству и допуская выявленную тенденцию как статистическую закономерность, то можно предположить, что количество пациентов с промежуточной ФВ, как более благоприятный вариант, превысит таковых у мужчин.

Таблица 1.

Мужчины	Норма	Избыточный вес	Ожирение 1-й степени	Ожирение 2-й степени	Ожирение 3-й степени	Итого
ФВ<40%	5	5	5	-	1	16 (8%)
ФВ 40–49%	6	26	9	7		48 (24%)
	23	58	40	13		134 (68%)
	34	89	54	20	1	198

Таблица 2.

Женщины	Норма	Избыточный вес	Ожирение 1-й степени	Ожирение 2-й степени	Ожирение 3-й степени	Итого
ФВ<40%	-	-	-	-	-	
ФВ 40–49%	2	10	6	7		25 (27%)
ФВ>50%	7	19	26	12	2	66 (73%)

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ЦИТИРОВАТЬ:

Шамкенов Е.А., Самахова А.А., Муканова Г.К. Гендерные особенности взаимосвязи фракций выброса у пациентов с сердечной недостаточностью при ИБС с различной степенью ожирения // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 106-107. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12925>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Shamkenov EA, Samakhova AA, Mukanova GK. Gender features of the relationship of ejection fractions in patients with heart failure in coronary heart disease with varying degrees of obesity. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):106-107. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12925>



ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКИХ

© О.П. Шатова^{1*}, О.И. Кит², Е.Ю. Златник², А.Ю. Максимов², И.А. Новикова², А.Б. Сакагянц², С.А. Апполонова³, П.А. Маркин⁴, В.В. Макаров⁴, С.М. Юдин⁴, А.А. Кескинов⁴, А.В. Шестопалов^{1,5,6}, С.А. Румянцев^{1,6}

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

⁴ФГБУ ЦСП ФМБА России, Москва

⁵ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

⁶ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Рак легких (РЛ) является основной причиной смертности от онкопатологии во всем мире. Около 80% РЛ классифицируется как немелкоклеточный РЛ (НМРЛ). Учитывая высокую заболеваемость метастатическим НМРЛ и неэффективность используемых методов его терапии, идет активный научный поиск новых подходов к лечению. Новым обнадеживающим методом терапии является применение ингибиторов контрольных точек иммунитета или check-point ингибиторов. Контрольные точки или check-point белки представлены на иммунных клетках, а их стимуляция подавляет иммунитет, в том числе и противоопухолевый. Метаболическое микроокружение опухоли характеризуется дефицитом триптофана и повышением содержания иммуносупрессивных катаболитов данной аминокислоты. Целью нашей работы явилось изучение содержания различных метаболитов триптофанового обмена в сыворотке крови и кале здоровых доноров и у пациентов с РЛ, а также оценка изменения содержания триптофановых метаболитов в кале до и после проведения иммунотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В группу исследования вошли 100 здоровых и 100 больных НМРЛ, 20 пациентам проводилась иммунотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1. Количественный анализ метаболитов триптофана в сыворотке крови и кале проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим определением.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В кале больных РЛ повышено содержание индола и индол-3-ацетата. В плазме крови у пациентов с РЛ происходит статистически значимое снижение содержания триптофана, индол-3-ацетата, индол-3-пропионата и индол-3-лактата, серотонина, ксантуреновой кислоты и триптамина. При этом уровень хинолиновой кислоты и 5-гидроксииндолацетата у больных с РЛ в плазме крови повышены. После проведения иммунотерапии РЛ с использованием ингибиторов PD-1/PD-L1 содержание триптофана в кале значимо увеличивалось. В плазме крови на фоне проведения иммунотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 наблюдалось статистически значимое повышение хинолиновой кислоты и снижение серотонина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Нами установлено, что у больных РЛ происходит изменение метаболизма триптофана по всем трем основным путям катаболизма. Ожидается получение снижения триптофана в сыворотке крови у больных РЛ, при этом в кале данной группы больных содержание триптофана не изменяется, что подтверждает гипотезу о том, что рак — это «ловушка» триптофана и именно повышенное потребление триптофана из плазмы крови обуславливает его низкую концентрацию в ней. При РЛ метаболическая активность микробиоты изменяется. Например, отмечается повышение продукции индола и индол-3-ацетата в кишечнике, но при этом концентрация индол-3-ацетата в сыворотке крови у больных РЛ снижена, а уровень хинолиновой кислоты повышен, что может свидетельствовать об активном превращении индол-3-ацетата в хинолиновую кислоту у данной группы наблюдения. Проведение иммунотерапии PD-1/PD-L1 ингибиторами повышает продукцию триптофана микробиотой кишечника. При этом в сыворотке крови увеличивается уровень хинолиновой кислоты и снижается концентрация серотонина.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шатова О.П., Кит О.И., Златник Е.Ю., Максимов А.Ю., Новикова И.А., Сакагянц А.Б., Апполонова С.А., Маркин П.А., Макаров В.В., Юдин С.М., Кескинов А.А., Шестопалов А.В., Румянцев С.А. Особенности метаболизма триптофана у больных раком легких // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 108. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12926>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Shatova OP, Kit OI, Zlatnik EYu, Maksimov AYU, Novikova IA, Sakagyants AB, Appolonova SA, Markin PA, Makarov VV, Yudin SM, Keskinov AA, Shestopalov AV, Rumyantsev SA. Features of tryptophan metabolism in patients with lung cancer. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):108. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12926>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ТРИПТОФАНА В РАЗВИТИИ АУТОРЕАКТИВНОСТИ



© О.П. Шатова^{1*}, Е.М. Ягодкина¹, С.С. Кайдошко¹, А.А. Заболотнева^{1,2}, А.В. Шестопалов^{1,2,3}

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

³ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. С каждым годом распространенность аутоиммунных заболеваний в мире неуклонно растет. Этиология и патогенез аутоиммунных заболеваний крайне сложные и во многом остаются неясными. Тем не менее все больше данных исследований последних лет указывает на критическую роль микроорганизмов в формировании нормального иммунного ответа и аутоиммунных реакций в организме хозяина. При этом одна из ведущих ролей отводится кишечной микробиоте, представленной триллионами микробов, образующих широкий спектр сигнальных и иммунорегуляторных метаболитов. Формируя сложную взаимозависимую систему «хозяин-микробиота», симбиотические бактерии во многом определяют развитие и функционирование иммунных клеток человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ литературных данных за последние 5 лет в базе PubMed с использованием реферативной программы Mendeley – Reference Management Software.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У людей с различными аутоиммунными заболеваниями прослеживается тенденция к снижению биомассы и таксономического разнообразия микроорганизмов кишечника, метаболиты которых обладают иммуномодулирующими свойствами как, например, метаболиты триптофана. Все метаболиты триптофана являются сигнальными молекулами. Большинство из них оказывают свои эффекты AhR-зависимым (AhR — арилгидрокарбоновые рецепторы). AhR в большом количестве представлены в энтероцитах и в иммунных клетках. Установлено, что эффекты, опосредованные активацией AhR, вносят значительный вклад в поддержание целостности кишечного барьера, тем самым способствуя развитию иммуноtolерантности. В качестве лигандов AhR выступают как эндогенные (кинуренин, кинуреновая и ксантуреновая кислоты и др.), так и микробные метаболиты триптофана (индол и его производные, а также триптамин). После активации AhR с лигандом транслоцируется в ядро и активирует экспрессию генов, ответственных за синтез интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-6 и ИЛ-22, а также важнейших ферментов кинуренинового пути — индоламин-2,3-диоксигеназы и триптофан-2,3-диоксигеназы, косвенно регулируя отношения между комменсальной микробиотой и хозяином. Никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺), который образуется из триптофана, является модулятором иммуно-метаболических взаимосвязей. НАД⁺ участвует в модификации белков и сигнальных молекул, в том числе выступая в качестве кофермента CD38, который гиперэкспрессируется при системных аутоиммунных заболеваниях в Т-лимфоцитах и натуральных киллерных клетках. Через белок-фермент CD38 осуществляется регуляция внутриклеточной концентрации кальция и иммунных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Все метаболиты триптофанового обмена являются сигнальными молекулами и вовлечены как в регуляцию quorum sensing (QS) в микробиотической экосистеме кишечника, так и в регуляцию метаболизма и работы иммунной системы организма человека. Множество работ демонстрируют, что именно нарушение метаболического звена кинуренинового обмена триптофана является одним из ключевых механизмов аутоиммунных провокаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунитет; микробиота кишечника; метаболиты триптофана.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шатова О.П., Ягодкина Е.М., Кайдошко С.С., Заболотнева А.А., Шестопалов А.В. Роль метаболитов триптофана в развитии аутореактивности // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 109. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12927>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Shatova OP, Yagodkina EM, Kaidoshko SS, Zabolotneva AA, Shestopalov AV. The role of tryptophan metabolites in the development of autoreactivity. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):109. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12927>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



АССОЦИАЦИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЕНА ПЕЧЕНОЧНОЙ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛЛИПАЗЫ С УРОВНЕМ ГОРМОНОВ ЖИРОВОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ В КРОВИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ



© А.В. Шестопапов^{1,2*}, Г.Ц. Туманян³, В.В. Давыдов^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

АКТУАЛЬНОСТЬ. Существуют представления о различных причинах ожирения. Особое место среди них занимают генетические факторы, связанные, в том числе, с генетическим полиморфизмом ферментов, участвующих в липидном обмене. К таковым относится триацилглицероллипаза. Этот энзим представляет собой гликопротеин и синтезируется преимущественно в печени. Здесь он участвует в гидролизе триацилглицеролов липопротеинов крови, обеспечивая тем самым их катаболизм. Выявлены четыре распространенные варианта его однонуклеотидного полиморфизма, среди которых особое место занимает -250G/A (rs2070895). Несмотря на значительный интерес к изучению роли полиморфизма гена печеночной триацилглицероллипазы (*LIPC*) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, до настоящего времени все еще отсутствуют ясные представления об его роли в развитии ожирения в детском и подростковом возрасте. Учитывая это, целью работы стало изучение взаимосвязи полиморфизма гена *LIPC* (rs2070895) с характером сдвигов в содержании адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У 100 здоровых детей и подростков разного пола и 100 их сверстников с ожирением было проведено исследование по оценке snp гена *LIPC* по rs2070895. В сыворотке крови обследуемых определялись показатели липидного обмена, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также уровень лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миостатина, FGF21, остеокина, онкостатина М и аспросина.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что ожирение у мальчиков сопровождается гиперлептинемией, повышением уровня ТТГ, возникновением инсулинорезистентности и нарушений со стороны липидного обмена крови. У носителей гетерозиготного аллеля -250G/A при ожирении уменьшаются дислипидемия и атерогенез, но усиливается альтерация внутренних органов. У девочек с разными генотипами *LIPC* по rs2070895 при ожирении происходит повышение уровня лептина и апелина, а также ирисина в крови. У девочек носителей гомозиготного аллеля -250G/G, в дополнение к тому уменьшается содержание резистина и аспросина в крови, что не характерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A. У девочек с гетерозиготным аллелем при ожирении увеличивается уровень адипсина, FGF-21, онкостатина М и остеокина, что не характерно для девочек с ожирением, носителей гомозиготного аллеля. На фоне изменений в содержании адипокинов и миокинов у девочек, гомозиготных по *LIPC*, при ожирении возникает дислипидемия, которая не характерна для девочек, носителей гетерозиготного аллеля -250G/A.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У мальчиков и девочек носителей гетерозиготного аллеля -250G/A ограничивается вероятность возникновения дислипидемии. При этом у мальчиков, гетерозиготных по *LIPC*, не выявляются изменения в величине коэффициента атерогенности, а также гиперферментемии аминотрансфераз, указывающие на усиление атерогенеза и альтерацию тканей. Все это может быть обусловлено особенностями влияния соответствующих полиморфных форм печеночной триацилглицероллипазы на катаболизм липопротеинов крови и, соответственно, на ее липопротеиновый спектр. Вместе с тем ограничение сдвигов со стороны показателей липидного обмена в крови у мальчиков с ожирением, гетерозиготных по *LIPC*, сопровождается формированием у них тенденции к усилению инсулинорезистентности, что характерно для носителей данного генотипа при полиморфизме *LIPC* по rs2070895.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; дети и подростки; однонуклеотидный полиморфизм; триацилглицероллипаза.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестопапов А.В., Туманян Г.Ц., Давыдов В.В. Ассоциация вариабельности гена печеночной триацилглицероллипазы с уровнем гормонов жировой и мышечной ткани в крови у детей с ожирением // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 110. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12928>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Shestopalov AV, Tumanyan GTs, Davydov VV. Association of liver triacylglycerol lipase gene variability with the level of fat and muscle tissue hormones in the blood of obese children. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):110. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12928>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



АУТОИММУННЫЕ ЭНДОКРИНОПАТИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА



© Л.Г. Эбаноидзе, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Л.И. Ибрагимова

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Эндокринопатии являются одними из наиболее распространенных аутоиммунных нежелательных явлений (АИНЯ), вызывающих тяжелые токсические осложнения на фоне применения терапии ингибиторов контрольных точек (ИИКТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациенту с жалобами на гиперпигментацию образования кожи спины в августе 2022 г. проведена эксцизионная биопсия, верифицирована пигментная эпителиоидноклеточная меланома с ростом опухоли по краю резекции. В декабре 2022 г. по МСКТ обнаружены метастазы в правых подмышечных и надключичных лимфоузлах, правом легком, в правой лопатке и в правой паховой области — mts меланомы кожи спины T4aN3M1b (R1), в связи с чем инициирована терапия пембролизумабом (человеческое моноклональное антитело IgG4 каппа, селективно блокирующее PD-1). На фоне лечения развился эпизод иммуноопосредованного артрита, назначался эторикоксиб с улучшением. В августе 2023 г. с проявлениями астенического синдрома, диспепсии (тошнота, рвота), повышением глюкозы венозной крови до 14–16 ммоль/л эндокринологом по месту жительства диагностирован сахарный диабет 2 типа, рекомендован прием метформина и глимегирида. В связи с отсутствием улучшения общего самочувствия пациент госпитализирован по «03» с диабетическим кетоацидозом в реанимационное отделение, где инициирована инсулинотерапия (инсулин гларгин 14 ЕД на ночь, инсулин короткого действия по 3–4 ЕД перед основными приемами пищи) с последующей стабилизацией состояния, но астения и гипотензия персистировали. В дальнейшем на основании низких значений АКТГ и кортизола крови, а также кортизола суточной мочи выявлена вторичная надпочечниковая недостаточность, по поводу которой назначался гидрокортизон. Из-за отсутствия компенсации надпочечниковой недостаточности препарат заменен на преднизолон в дозе 7,5 мг → 5 мг/сут. Позднее по причине выраженной гипотонии (АД 80/40 мм рт. ст.) к терапии добавлен флудрокортизон. После коррекции гормональных нарушений пациентом перенесено несколько хирургических вмешательств для лечения аневризм обеих общих подвздошных артерий, выявленных при контрольном МСКТ в декабре 2022 г., а именно ангиографии, подтвердившей многососудистое поражение коронарных артерий. В этой связи планируемое стентирование заменено на проведение аутовенозного аортокоронарного шунтирования задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии и задней боковой ветви артерии левой внутригрудной аорты в условиях искусственного кровообращения. В ноябре 2023 г. в ходе госпитализации в эндокринологический стационар ввиду низкого уровня С-пептида (0,0035 нг/мл) исследованы антитела к GAD (0,2 Ед/мл), к инсулину (2,68 Ед/мл); к тирозинфосфатазе (<1 Ед/мл), а также оптимизирована инсулинотерапия, стабилизированы показатели гликемии в пределах индивидуальных целевых значений. По данным гормонального анализа: инсулин — 1,42 мЕд/мл (2,6–24,9), АКТГ — 2,77 пг/мл (7,2–63,3), кортизол — 41,42 нмоль/л (171–536). На МРТ головного мозга визуализированы неоднородность аденогипофиза и формирующееся «пустое» турецкое седло.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В связи с улучшением общего самочувствия, медикаментозной компенсацией надпочечниковой недостаточности, нормализацией АД, стабилизацией показателей гликемии, пациент в настоящее время готовится к следующему этапу хирургического лечения — бифуркационное протезирование брюшной аорты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Учитывая этиологические особенности возникновения АИНЯ на фоне применения ИИКТ, необходим мультидисциплинарный подход для комплексного и эффективного ведения пациентов, минимизации осложнений и полной реализации терапевтического потенциала этого метода лечения.

ЦИТИРОВАТЬ:

Эбаноидзе Л.Г., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Ибрагимова Л.И. Аутоиммунные эндокринопатии на фоне применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа: клинический случай сочетания изолированной вторичной надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 111. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12929>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Ebanoidze LG, Pigarova EA, Dzeranova LK, Ibragimova LI. Autoimmune endocrinopathy against the background of the use of immune response checkpoint inhibitors: a clinical case of a combination of isolated secondary adrenal insufficiency and diabetes mellitus. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):111. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12929>



ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФУЛЬМИНАНТНОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА ВСЛЕДСТВИЕ АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Л.Г. Эбаноидзе*, Е.А. Пигарова, Д.Г. Бельцевич, А. Шевэ, Л.К. Дзеранова, И.И. Ситкин, Н.В. Тарбаева, А.В. Хайриева, М.В. Дегтярев, Е.В. Бондаренко

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Согласно статистическим данным, в этиологической структуре АКТГ-эктопического синдрома феохромоцитомы занимает одно из последних мест по частоте встречаемости (от 2,8 до 5,6%), что приводит к значительным сложностям диагностики данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У пациентки с клиническими проявлениями гиперкортицизма проведено лабораторное исследование в октябре 2022 г.: кортизол вечерней слюны — 220,6 нмоль/л, кортизол сыворотки крови вечером — 1548 нмоль/л, кортизол суточной мочи — 12332,25 нмоль/сут; АКТГ вечер — 204,1 пг/мл, утро — 313,4 пг/мл, метанефрин — 1122,9 мкг/сут, норметанефрин — 1039,11 мкг/сут. По МРТ головного мозга с контрастированием выявлена микроаденома (3х3,5 мм) в задней части аденогипофиза. Осуществлен поиск источника эктопии. На МСКТ легких и средостения объемные поражения не визуализированы. По МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства: образование левого надпочечника размерами 37х30х46 мм, злокачественного фенотипа плотностью 42/49/69/60 HU (активная/артериальная/венозная/отсроченная фазы), расцененное как очаг эктопической секреции АКТГ. В ходе двустороннего селективного забора из нижних каменистых синусов от 24.10.2022 г. отмечалось отсутствие градиента секреции АКТГ (максимальный справа — 1,15; слева — 1,10). На ОФЭКТ-КТ брюшной полости в левом надпочечнике определялось образование мягкотканной плотности размерами 39х30х49 мм, накапливающее тектритид, что подтвердило умеренно-повышенную экспрессию соматостатиновых рецепторов. Таким образом, полученные данные свидетельствовали в пользу внегипофизарного генеза АКТГ-зависимого гиперкортицизма. С учетом скорости прогрессирования заболевания однократно введен аналог соматостатина (ланреотид аутожел 120 мг п/к) — без существенной динамики снижения секреции АКТГ (с 313 до 243 пг/мл). Также назначен кетоконазол 600 мг/сут. — без эффекта на уровень кортизола суточной мочи (>35000 нмоль/сут). Проводилась терапия осложнений гиперкортицизма: в связи с выявленной гипокалиемией (до 1,9 ммоль/л) к терапии был добавлен спиронолактон 300 мг/сут. Ввиду впервые диагностированного СД вследствие гиперкортицизма инициирована инсулинотерапия по схеме: ИДД — гларгин 300 ЕД/мл 10 ЕД п/к в 22:00, ИУКД — аспарт по 4–8 ЕД п/к. В ноябре 2022 г. проведена левосторонняя адреналэктомия с предварительной подготовкой α-адреноблокатором доксазозином с эскалацией дозы до 4 мг/сут. Морфологическое исследование выявило феохромоцитому, по иммуногистохимии верифицирована интенсивная экспрессия хромогранина А и АКТГ клетками феохромоцитомы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В послеоперационном периоде достигнута ремиссия заболевания в виде транзиторной надпочечниковой недостаточности со стремительным восстановлением секреции кортизола (выписана без ГКС), с последующей отменой препаратов калия, спиронолактона, антигипертензивной и инсулинотерапии, а также улучшением общего состояния, постепенным перераспределением ПЖК, уменьшением роста волос и площади угревой сыпи на лице и быстрым восстановлением трудоспособности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Учитывая редкость описанной патологии, правильная диагностическая тактика позволяет достоверно установить диагноз и оказать своевременную медицинскую помощь до развития жизнеугрожающих кортизол- и адреналин-опосредованных осложнений.

ЦИТИРОВАТЬ:

Эбаноидзе Л.Г., Пигарова Е.А., Бельцевич Д.Г., Шевэ А., Дзеранова Л.К., Ситкин И.И., Тарбаева Н.В., Хайриева А.В., Дегтярев М.В., Бондаренко Е.В. Особенности диагностики и лечения фульминантного гиперкортицизма вследствие АКТГ-продуцирующей феохромоцитомы: клинический случай // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 112. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12930>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Ebanoidze LG, Pigarova EA, Beltsevich DG, Sheva A, Dzeranova LK, Sitkin II, Tarbaeva NV, Khairieva AV, Degtyarev MV, Bondarenko EV. Features of diagnosis and treatment of fulminant hypercorticism due to ACTH-producing pheochromocytoma: a clinical case. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):112. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12930>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ АКТГ-СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Л.Г. Эбаноидзе*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, К.Ю. Слащук, М.С. Шеремета

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. АКТГ-эктопический синдром является одной из редких причин эндогенного гиперкортицизма и может представлять серьезные трудности в топической диагностике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Клинические особенности гиперкортицизма, манифестировавшего у пациента в 18-летнем возрасте (2012 г.). По результатам проведенных лабораторно-инструментальных исследований от 2013 г.: АКТГ — 113 пг/мл (0–46), кортизол суточной мочи — 2915 мкг/сут (4,3–176), в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (DX тест) кортизол крови — 1020 нмоль/л, 8 мг DX тест — 764 нмоль/л. По МРТ интактного гипофиза и КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением данных за наличие признаков объемного поражения не получено. Однако на КТ грудной клетки выявлено узелковое образование в языковой доле левого легкого и увеличенный парааортальный лимфатический узел. Октреоскан показал отрицательный результат. В феврале 2014 г. выполнена атипичная резекция левого легкого. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании верифицирован типичный карциноид легкого с отрицательной экспрессией АКТГ. В связи с сохранением симптомов гиперкортицизма в послеоперационном периоде проведена двусторонняя адреналэктомия с незначительным положительным клиническим эффектом. В сентябре 2014 г. начата терапия аналогами соматостатина (октреотид длительного действия 30–40 мг/28 дней), на фоне которой уровень АКТГ оставался повышенным и увеличивался несмотря на подавление гипофизарной секреции кортикотрофов в ответ на первичную надпочечниковую недостаточность дексаметазоном в дозе 0,5 мг 4 раза в сутки (аналог малой пробы Лиддла). На МСКТ от 2015 г. визуализированы двусторонние одиночные увеличенные внутригрудные лимфатические узлы, диффузионная МРТ (ДВ-МРТ) всего тела не выявила признаков эктопической опухоли. В мае 2016 г. при повторной ДВ-МРТ обнаружено образование фиброзной ткани в верхушке левого легкого размером 9x8 мм и увеличение левых внутригрудных лимфатических узлов. Больной консультирован хирургом: в связи с отсутствием абсолютных показаний к оперативному лечению рекомендовано повторное обследование в динамике. По результатам ПЭТ-КТ с ⁶⁸ Ga DOTA-TATE от 2017 г., проведенной на фоне отмены октреотида, отмечалось поглощение радиофармпрепарата. Аналогичная визуализация получена и при выполнении сцинтиграфии всего тела с тектритидом Tc-99.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациенту проведено оперативное лечение в объеме: торакотомия слева, верхняя лобэктомия, лимфаденэктомия из корня левого легкого и средостения с благоприятным исходом в виде наступления ремиссии в послеоперационном периоде (падение уровня АКТГ с >2000 пг/мл до 35 пг/мл) и последующим прохождением курса химиотерапии. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование показало атипичный карциноид легких с экспрессией АКТГ и метастазами в лимфатические узлы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Описанный случай подтверждает сложность топической диагностики АКТГ-эктопического синдрома, приводящую к существенной задержке хирургического лечения.

ЦИТИРОВАТЬ:

Эбаноидзе Л.Г., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Слащук К.Ю., Шеремета М.С. Сравнение методов визуализации при АКТГ-секретирующей опухоли легкого: клинический случай // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 113. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12931>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Ebanoidze LG, Pigarova EA, Dzeranova LK, Slashchuk KYu, Sheremeta MS. Comparison of imaging methods for ACTH-secreting lung tumor: a clinical case. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):113. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12931>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛИНОМЫ У КОМОРБИДНОЙ ПАЦИЕНТКИ



© К.А. Яковенко*, Л.В. Белоусова, У.А. Цой, Е.Г. Солоницын, И.Н. Данилов, А.А. Ковалев, Е.Н. Гринева

ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ. Инсулинома поджелудочной железы (ИПЖ) — это нейроэндокринная опухоль, избыточно вырабатывающая инсулин и приводящая к развитию гипогликемии. Единственным радикальным методом лечения ИПЖ является хирургический. Оперативное лечение зачастую сопряжено с высокими интра- и послеоперационными рисками для пожилых пациентов с отягощенной сопутствующей патологией, в связи с чем разработаны альтернативные минимально инвазивные методы лечения, такие как радиочастотная, микроволновая и лазерная абляции, эмболизация и спиртовая деструкция нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациентка Э., 81 год, с частыми эпизодами тяжелых гипогликемий с 2017 г., сопровождающихся нейрогликопеническими и вегетативными симптомами, сниженной когнитивной функцией ввиду частых эпизодов гипогликемий, а также с отягощенной сердечно-сосудистой патологией госпитализирована в НМИЦ им. В.А. Алмазова 14.02.2022 г. При поступлении были жалобы на ежедневные эпизоды снижения гликемии, пресинкопальные состояния, увеличение массы тела на 20 кг за последний год.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Во время госпитализации выполнена проба с голоданием — через 5 часов 15 минут достигнут уровень гликемии 1,74 ммоль/л, при этом инсулин 289,4 пмоль/л, С-пептид 9,85 нг/мл. Результаты пробы подтвердили наличие эндогенного гиперинсулинизма.

Была инициирована непрерывная подача 40-процентного раствора глюкозы с помощью инфузомата с постоянной корректировкой скорости введения (оптимальная скорость 30 мл/час).

По компьютерной томографии органов брюшной полости выявлено образование в головке поджелудочной железы размерами 13x15x17 мм. По эндоультрасонографии (ЭУС) выявлено гипоэхогенное неоднородное образование размерами до 16x13 мм с умеренным кровотоком в области крючковидного отростка ПЖ. Выполнена тонкоигольная аспирационная пункция под ЭУС контролем — по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования: мелкие однотипные клетки нейроэндокринной опухоли, экспрессирующей Isl1, insulin, Ki-67 менее 1%; по заключению: инсулинома.

Методом хирургического лечения с учетом локализации образования была панкреатодуоденальная резекция (ПДР), однако учитывая коморбидность пациентки, пожилой возраст, выявленную в ходе дообследования опухоль купола слепой кишки с признаками малигнизации, ПДР представляла риски, в связи с чем предложен альтернативный минимально инвазивный метод лечения — эндоскопическая деструкция опухоли этанолом.

11.04.2022 г. выполнена симультанная операция: первым этапом — эндоскопическая деструкция инсулиномы под ЭУС наведением. Вторым этапом — правосторонняя гемиколэктомия.

В раннем послеоперационном периоде и в течение полутора лет после операции эпизоды гипогликемии не рецидивировали, отдаленные осложнения не зарегистрированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Спиртовая деструкция может быть предложена в качестве альтернативного метода лечения у коморбидных и пожилых пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинома; нейроэндокринная опухоль; спиртовая деструкция; поджелудочная железа.

ЦИТИРОВАТЬ:

Яковенко К.А., Белоусова Л.В., Цой У.А., Солоницын Е.Г., Данилов И.Н., Ковалев А.А., Гринева Е.Н. Персонализированный подход к выбору лечения инсулиномы у коморбидной пациентки // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 114. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12932>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Yakovenko KA, Belousova LV, Tsoi UA, Solonitsyn EG, Danilov IN, Kovalev AA, Grineva EN. Personalized approach to the choice of treatment for insulinoma in a comorbid patient. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):114. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12932>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОРНК ИЗ ФИКСИРОВАННОЙ ФОРМАЛИНОМ И ЗАЛИТОЙ ПАРАФИНОМ ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ



© С.В. Якубовский^{1*}, В.Н. Кипень², М.В. Фридман^{1,3}, В.А. Кондратович³, А.А. Буракова², О.И. Добыш², В.А. Лемеш², Г.Г. Кондратенко¹

¹УО «БГМУ», Минск

²ГНУ «ИГиЦ НАНБ», Минск

³УЗ «МГКОЦ», Минск

АКТУАЛЬНОСТЬ. Рак щитовидной железы (РЩЖ) относится к наиболее распространенным злокачественным новообразованиям органов эндокринной системы. Изучение клеточной морфологии позволяет подтвердить характер образования в 70–75% случаев, тогда как остальные аспираты относятся к группе категорий неопределенного цитологического заключения [Naugen BR et al., 2016]. Последнее затрудняет выбор оптимального метода лечения, и приводит в ряде случаев к избыточно агрессивной тактике ведения пациентов. С другой стороны, общеизвестны трудности цитологической диагностики таких гистологических типов РЩЖ, как медулярная карцинома [Газинова Д.О. и др., 2013].

МикроРНК (миРНК) представляют собой эндогенные некодирующие РНК. Идентифицированы специфичные для каждого гистологического типа РЩЖ паттерны экспрессии микроРНК, которые в значительной степени зависят от условий окружающей среды и генетико-популяционной структуры исследуемых групп пациентов [Ferris RL et al., 2015].

ЦЕЛЬ. Разработка и освоение методики изучения экспрессии микроРНК в фиксированной формалином и залитой парафином ткани щитовидной железы (ЩЖ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследовано 17 образцов ткани ЩЖ: визуально интактная ткань (6 образцов), фолликулярная узловатая болезнь ЩЖ (клинически — узловой аденоматозный зоб, 9 образцов), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) с узлообразованием (2 образца).

Выделение микроРНК производилось с использованием набора LRU-100-50 (Biolabmix, Россия), синтез кДНК — набором ArtMMLV Total (АртБиоТех, Беларусь), проведение ПЦР в реальном времени — мастер-миксами производства ОДО Праймтех (Беларусь).

Для анализа графиков, полученных при проведении кПЦР, использован метод прямого сравнения графиков *S_p* (crossing point), реализованный в программе LinRegPCR v.11.0. Оценку изменения уровня экспрессии микроРНК в опытном образце по отношению к контрольному вычисляли по стандартной формуле [Pfaffl MW et al., 2001].

РЕЗУЛЬТАТЫ. Изучен профиль экспрессии 17 микроРНК (miR-021, miR-031, miR-125a, miR-138, miR-144, miR-146b, miR-181b, miR-187, miR-197, miR-199b, miR-200b, miR-200a, miR-205, miR-222, miR-375, miR-574, miR-885 и внутреннего контроля U6).

Большинство микроРНК изменяло степень своей экспрессии в изученных образцах по сравнению с нормальной тканью. По сравнению с контрольной микроРНК U6 микроРНК hsa-miR-187 и hsa-miR-197 характеризовались усилением экспрессии умеренной интенсивности — не более чем в 100 раз, для hsa-miR-574 была установлена повышенная экспрессия более высокой интенсивности — до 200 раз, для hsa-miR-125a и hsa-miR-138 выявлена гиперэкспрессия — в среднем более чем в 500 раз. Для hsa-miR-187, hsa-miR-197, hsa-miR-125a и hsa-miR-138 наблюдалась тенденция к возрастанию экспрессии в ряду «нормальная ткань>зоб>АИТ».

ВЫВОДЫ. Разработана методика изучения экспрессии микроРНК в фиксированной формалином и залитой парафином ткани ЩЖ. Установленные изменения экспрессии микроРНК требуют проведения дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроРНК; рак щитовидной железы; узлы щитовидной железы, молекулярно-генетические исследования.

ЦИТИРОВАТЬ:

Якубовский С.В., Кипень В.Н., Фридман М.В., Кондратович В.А., Буракова А.А., Добыш О.И., Лемеш В.А., Кондратенко Г.Г. Первый опыт получения микроРНК из фиксированной формалином и залитой парафином ткани щитовидной железы в республике Беларусь // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 115. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12933>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Yakubovsky SV, Kipen VN, Fridman MV, Kondratovich VA, Burakova AA, Dobysh OI, Lemesh VA, Kondratenko GG. The first experience of obtaining microRNAs from formalin-fixed and paraffin-filled thyroid tissue in the Republic of Belarus. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):115. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12933>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ТИПЫ ВОСПРИЯТИЯ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА



© В.М. Ялтонский^{1*}, Н.А. Сирота¹, И.Н. Абросимов¹, А.Ю. Седнев¹

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Несмотря на запросы практической эндокринологии и клинической психологии, субъективные представления пациентов о доброкачественных опухолях гипофиза в России не изучались, что снижает возможность психодиагностики и персонализированного подхода к психообразованию, лечению и реабилитации.

ЦЕЛЬ. Изучение многомерной структуры восприятия угрожающей жизни болезни пациентов с аденомами гипофиза (акромегалия и болезнь Иценко-Кушинга).

ЗАДАЧА. Выявить типологию субъективного восприятия болезни пациентов с аденомами гипофиза с разным уровнем восприятия болезни как угрозы для здоровья и жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 70 пациентов с аденомами гипофиза, находившихся на медикаментозном и хирургическом лечении в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. Методика исследования: «Краткий опросник восприятия болезни» (Broadbent E. и др., 2006; Ялтонский В.М., Ялтонская А.В., Сирота Н.А., Московченко Д.В., 2017). По критерию уровня восприятия болезни как угрозы для здоровья выборка была разделена на 2 группы — воспринимающие болезнь как умеренную угрозу (тип 1) и как выраженную угрозу (тип 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Восприятие аденом гипофиза пациентами как умеренной угрозы для здоровья (тип 1) характеризовалось оценкой переживаемых последствий заболевания как слабых, ограниченной идентификацией симптомов болезни, низкой озабоченностью и слабым эмоциональным реагированием на нейроэндокринные опухоли гипофиза. Одновременно пациенты этой группы воспринимают болезнь как понятную для них и умеренно контролируруемую ими благодаря самоконтролю и успешно контролируемую благодаря современному лечению.

Восприятие болезни пациентов как выраженной угрозы для здоровья (тип 2) характеризуется оценкой переживаемых последствий болезни — выраженных: повышенной озабоченностью болезнью и эмоциональным реагированием на нее. Пациенты успешно идентифицируют болезнь по ее симптомам, что делает ее хорошо понятной им. Они воспринимают свою болезнь как умеренно контролируемую ими или умеренно контролируемую благодаря лечению.

ВЫВОДЫ. Выявленные два разных типа восприятия хронической болезни пациентом являются мишенями персонализированной психотерапии и расширяют междисциплинарной команде возможности разработать вмешательства, направленные на проведение психообразования, формирование адаптивных навыков совладания с болезнью, повышение приверженности лечению и качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденомы гипофиза; восприятие болезни.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ялтонский В.М., Сирота Н.А., Абросимов И.Н., Седнев А.Ю. Типы восприятия болезни пациентов с аденомами гипофиза // *Эндокринная хирургия*. — 2023 — Т. 17 — № 4. — С. 116. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12939>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Yaltonsky VM, Sirota NA, Abrosimov IN, Sednev AY. Types of perception of the disease in patients with pituitary adenomas. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):116. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12939>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПАМЯТИ БУБНОВА АЛЕКСАНДРА НИКОЛАЕВИЧА (26.07.1939 — 18.09.2023)



© Р.А. Черников

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия²Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии, Санкт-Петербург, Россия

IN MEMORY OF BUBNOV ALEXANDER NIKOLAEVICH (26.07.1939 — 18.09.2023)

© Roman A. Chernikov^{1,2}¹Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia²North-West Center of Endocrinology and Endocrine Surgery, Saint-Petersburg, Russia

18 сентября 2023 года после тяжелой продолжительной болезни закончил свой земной путь доктор медицинских наук, профессор Бубнов Александр Николаевич, один из ярких незабываемых представителей Санкт-Петербургской школы эндокринных хирургов.

Александр Николаевич родился в семье служащих в Ленинграде. После окончания средней школы в 1956 году поступил на лечебный факультет 1-го Ленинградского медицинского института им. академика И.П. Павлова. Профессиональный путь Александр Николаевич начал после окончания института в 1962 году в городе Себеж Псковской области, где проработал хирургом районной больницы в течение двух лет. С 1964 года там же возглавил хирургическое отделение. С 1965 по 1967 годы обучался в клинической ординатуре на кафедре общей хирургии Ленинградского педиатрического медицинского института под руководством

профессора Ф.Х. Кутушева, где и написал свою первую работу по хирургии щитовидной железы «О диагностике хронических тиреоидитов в пожилом возрасте».

По окончании клинической ординатуры работал хирургом в больницах №2 и №16 г. Ленинграда.

В 1971 году был принят ассистентом на кафедру оперативной хирургии и топографической анатомии Ленинградского педиатрического медицинского института, где под руководством профессора Е.М. Маргорина подготовил и в 1975 году защитил кандидатскую диссертацию «Нейрохирургическая анатомия субталамической области, применительно к субталамотомии».

В 1977 году перешел на должность старшего научного сотрудника лаборатории иммуногематологии Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови; в этот период своей деятельности занимался преимущественно вопросами трансфузиологии и трансплантации.

В 1981 году занял должность ассистента кафедры госпитальной хирургии Ленинградского педиатрического медицинского института. Кафедру возглавлял профессор Лев Николаевич Камардин, один из ведущих эндокринных хирургов того времени, под руководством которого Александр Николаевич выполнил и защитил докторскую диссертацию «Хирургическое лечение токсического зоба, прогнозирование и способы коррекции функциональных нарушений». В 1992 году А.Н. Бубнову присвоено ученое звание профессора. В 1990–1993 годах работал главным хирургом Балтийского водного бассейна.

В 1993 году был избран профессором кафедры оперативной и клинической хирургии медицинской академии последипломного образования им С.М. Кирова.

В 2002 году организовал и возглавил Северо-Западный центр эндокринной хирургии в Северо-Западном окружном медицинском центре (ныне Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ), был идейным вдохновителем выездов диагностических бригад в отдаленные районы Ленинградской области для обследования состояния щитовидной железы у детей и взрослых, оценки йодной обеспеченности.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



С 2010 года под руководством А.Н. Бубнова проводится ежегодная научная школа в Санкт-Петербурге, посвященная новым технологиям в эндокринной хирургии.

Александр Николаевич Бубнов — автор более 300 научных работ и монографий по вопросам диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, клинической и оперативной хирургии, подготовил 6 докторов и 12 кандидатов наук. Прекрасно знал английский язык,

переводил статьи и монографии на русский. Всегда занимался спортом, был чемпионом по легкой атлетике 1 ЛМИ в 1962 году.

Для своих учеников, соратников и коллег Александр Николаевич был примером честности, принципиальности, но при этом очень добрым, отзывчивым человеком, в сердце которого находилось место для всех. Лучшей памятью о нем будет продолжение дела, которому он посвятил свою жизнь.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; SPIN-код: 7093-1088; Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021; SCOPUS: 57190294900; e-mail: yaddd@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Черников Р.А. Памяти Бубнова Александра Николаевича (26.07.1939 — 18.09.2023) // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 117-118. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12938>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chernikov RA. In memory of Bubnov Alexander Nikolaevich (26.07.1939 – 18.09.2023). *Endocrine surgery*. 2023;17(4):117-118. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12938>

